

# Lezione di Anatomia patologica II del 24/2/2014 (1)

---

*Sbobinatore: Bordini Michele. Revisore: Mazzo Umberto.*

*Argomento: Lezione introduttiva anatomia patologica polmonare.*

*Professore: .*

Lezione di anatomia patologica del 24/2/2014

Sbobinatore: Bordini Michele

Revisore: Mazzo Umberto

*(il prof inizia dando informazioni su quali professori terranno le lezioni, Chilosi farà patologia polmonare e pleurica, Ndr).*

[slide Sistemática – Patogenesi – Diagnostica ]

Il campo della patologia polmonare è un campo molto ampio, c'è una notevole quota di patologie:

- **patologie neoplastiche**; in primis il carcinoma del polmone, o meglio i carcinomi del polmone, che, come vedremo, sono diversi. Attualmente la classificazione e la diagnostica di questi tumori ha nuove necessità legate alla disponibilità di farmaci di nuova generazione i quali vanno a contrastare l'effetto di diverse tirosin chinasi; sono farmaci molto costosi e prevedono un'analisi diagnostica accurata (coadiuvata da test di tipo predittivo).

- Tra le **patologie non neoplastiche** abbiamo l'ampissimo campo delle patologie infettive: polmoniti, tubercolosi, polmoniti virali, batteriche (*di cui il prof non parlerà, non per poca importanza, ma per la scarsa rilevanza che l'anatomia patologica ha in queste patologie, Ndr*), BPCO ed enfisema, importantissimo problema socio-sanitario ed economico (*il prof spiega che nel corso sarà trattato solo il meccanismo eziopatogenetico, il resto è lasciato allo pneumologo, Ndr*)

- Esistono poi le **malattie interstiziali**, campo vasto e difficile, caratterizzato da malattie tutte rare, quindi da un punto di vista epidemiologico meno rilevante di tumori e BPCO, ma dal punto di vista diagnostico molto importante.

Per quanto riguarda le pleure avremo in particolare le pleuriti di vario tipo, i versamenti, il mesotelioma e la sua correlazione con l'esposizione all'asbesto.

- Per quanto riguarda il **mediastino** avremo neoplasie essenzialmente maligne, che coinvolgono il timo, quindi timomi, linfomi ed altre neoplasie.

Il numero di decessi della patologia polmonare (neoplasie, BPCO, fibrosi polmonare idiopatica) è in percentuale la più ampia di tutte, comprese quelle cardiache ( se sommiamo le patologie del distretto polmonare neoplastiche e non). A nessun medico capiterà di non avere a che fare con la patologia polmonare (anche il ginecologo prima di operare deve assicurarsi che la paziente respiri correttamente).

- Il polmone è anche bersaglio di **malattie autoimmuni** e patologie secondarie all'autoimmunità.
- l'**ipertensione polmonare**, che si associa spesso a patologie del collagene con coinvolgimento polmonare.
- Il polmone è il target di molti farmaci, quindi non secondario è il campo della **patologia iatrogena**. Farmaci come l'amiodarone hanno una significativa influenza sul polmone (*il prof ci consiglierà siti dove informarci per la nostra vita professionale riguardo i problemi legati ai farmaci, Ndr*).

Parlando di patologia polmonare non si può non parlare di **fumo di sigaretta**. Dal punto di vista professionale è importantissimo avere una cognizione esatta del rischio che si correla al fumo, di quanto sia nocivo il fatto di farsi vedere dai pazienti fumare.

Il ruolo dell'anatomia patologica è essenzialmente legato alla sistematica: l'aver ordine mentale riguardo alle varie condizioni morbose, dividendole per gerarchia, secondo frequenza, rilevanza sociale, possibilità d'intervento del terapeuta rispetto alla patologia in considerazione, patogenesi, che permette di trattare la malattia in modo consono, e non subottimale, ma specifico ed efficace. Tutti i trattamenti empirici hanno il lato positivo di essere più o meno efficaci, ma il difetto di avere effetti collaterali non ben controllabili. La patogenesi molecolare è quella più importante adesso per poter trovare nuovi farmaci efficaci.

*Segue dissertazione su importanza del ruolo dell'approccio diagnostico all'anatomia patologica, che prevede istologia, TC ad alta risoluzione (mezzo fondamentale per la diagnostica del polmone), Rx torace, meno preciso ma ancora valido), Ndr*

[slide Patologie non neoplastiche]

Per quanto riguarda la sistematica possiamo dividere la patologia polmonare in:

- neoplastica
- non neoplastica: infettiva, vascolare, congenite, pseudo ID (malformazioni polmonari),
- ostruttive (come BPCO e asma; il ruolo dell'anatomia patologica in queste ultime due malattie è essenzialmente patogenetico in quanto il ruolo diagnosticooperativo è decisamente modesto),
- patologie restrittive o interstiziali (malattie da inalazione di polveri, pneumoconiosi),
- malattie da ipersensibilità,
- malattie legate al collagene e autoimmuni,

-forme idiopatiche,

- fumo di sigaretta: il carcinoma del polmone, nel periodo in cui il tabagismo non era diffuso, era una malattia rara; attualmente è il più frequente o tra i più frequenti in base a paese, sesso, abitudine al fumo. C'è una strettissima correlazione tra fumo di sigaretta e tumore tant'è vero che cambia l'istotipo di tumore in relazione al tipo di sigaretta: passando dalla "Gauloises" senza filtro alla "Merit" con filtro, non diminuisce il numero di tumore, ma diminuiscono quelli centrali bronco geni-squamosi ed aumentano gli adeno-carcinomi periferici.

La BPCO e l'enfisema sono sicuramente legati al fumo di sigaretta e si vedrà perché. Anche nella patogenesi della fibrosi polmonare idiopatica il fumo di sigaretta è sicuramente significativo, cosa poco nota.

La CPFE (*non sono sicuro dell'acronimo, Ndr*) è una forma combinata di fibrosi polmonare-enfisema di recente individuazione, legata ad alta frequenza di ipertensione polmonare.

Ci sono poi le forme interstiziali: la DIP-O (polmonite interstiziale desquamativa), la RB (bronchiolite del fumatore) e l'interstiziopatia associata ad essa; PLCH è la forma polmonare dell'istiocitosi a cellule di Langerhans, anche la proteinosi alveolare e altre malattie sono legate al fumo di sigaretta.

[slide Patologie neoplastiche]

La **patologia neoplastica** viene suddivisa in base all'istogenesi, quindi in base alla cellula colpita dal processo neoplastico, che ha il vantaggio clonale per cui si espande come clone a più grande prevalenza.

-carcinoma del polmone (*che vedremo nelle prossime lezioni, Ndr*);

-linfomi, poco frequenti, ma abbastanza importanti. Per esempio linfomi tipo MALT (simili a quello gastrico, che coinvolge mucose, cellule mucosecarnenti) è sempre dovuto a iperstimolazione del comparto B. La causa eziologica non è H.Pylori, ma coinvolge frequentemente l'autoimmunità (B di memoria);

-neoplasie neuroendocrine, che hanno genesi epiteliale;

-i sarcomi che colpiscono il reparto mesenchimale;

-mesotelioma della pleura, molto importante e in espansione, anche se non raggiunge i numeri del carcinoma. E' una neoplasia assolutamente aggressiva che uccide i pazienti in pochi mesi e non ci sono grandi terapie.

[slide sulle componenti del **fumo di sigaretta**]

Il fumo di sigaretta è un'entità non univoca, un insieme di sostanze( tra cui molecole ossidanti, sostanze catramose, sostanze aromatiche), che possono in modo eterogeneo interferire con diversi

aspetti dell'equilibrio tissutale. Possono interferire con la regolazione del comparto immunoinfiammatorio, scatenando tutta una serie di meccanismi di controllo, specialmente stimolando NF-KB e altri pathway molecolari alterando l'omeostasi a livello polmonare e compromettendo la capacità di rispondere ad aggressioni dall'esterno ( virus, batteri e funghi). Il fumatore avrà una diversa capacità di interagire con l'ambiente poiché ha un microambiente diverso dal non fumatore. In alcuni casi, paradossalmente, il fumo di sigarette ha un ruolo protettivo, per esempio nella polmonite da ipersensibilità. E' malattia poco nota, ma frequentissima e insidiosa, legata a una condizione di ipersensibilità all'inalazione di sostanze organiche (per esempio deiezioni di uccelli, che contengono muffe e altre sostanze non ben note, antigeni che scatenano reazioni di sensibilità di terzo e soprattutto quarto tipo, quella cellulomediata, con linfociti T citotossici). Non è chiaro il perché, ma è poco frequente nel fumatore, probabilmente per l'interazione col sistema immune che impedisce che ci sia ipersensibilità. Non è comunque "consigliabile" il fumo di sigaretta per prevenire la malattia in quanto o diminuisce la forma acutasubacuta, ma predispone alla cronica, più pericolosa in quanto esita in fibrosi polmonare, con prognosi infausta.

Il fumo di sigaretta interferisce con molti altri sistemi molecolari, in particolare apoptosi e sopravvivenza, interagendo in modo negativo con il dna può produrre alterazioni che contribuiscono significativamente alla trasformazione inducendo statisticamente mutazioni in geni rilevanti quali p53 (guardiano del genoma, tumor suppressor gene spesso mutato in tumore polmone), anche K-RAS la cui mutazione attivante è legata al fumo di sigaretta, coinvolto in numero rilevante di adenocarcinomi del fumatore che sono inoltre resistenti a terapie di nuova generazione mirate ad inibire tirosin-chinasi legate a recettore.

[slide senescenza cellulare]

il fumo interferisce anche con il processo di **senescenza cellulare**: può indurre l'attivazione di p16, p53, p21 ( contribuiscono all'accorciamento dei telomeri ) inducendo senescenza cellulare precoce dell'organo; molte malattie del polmone sono infatti definite malattie da senescenza accelerata.

[slide con la foto delle due gemelle a confronto]

Una gemella non fumatrice, l'altra fumatrice e foto esposta: è evidente il ruolo del fumo di sigaretta nell'invecchiamento della pelle insieme all'esposizione solare.

[slide Più di 100 diverse entità]

Il concetto di senescenza correla con tutta una serie di malattie:

-**Enfisema** e **BPCO** secondo varie teorie, ipotesi patogenetiche e inquadramenti classificativi, sono malattie da senescenza del comparto mesenchimale del polmone;

-la **fibrosi polmonare idiopatica**, mortale in pochi anni, progressiva , dell'anziano (anziano che non dovrebbe avere una senescenza così marcata del polmone), correlata a fumo di sigaretta e terreno genetico predisponente;

-sicuramente infettive e autoimmunità sono correlate al cambiamento nelle difese immunitarie: esiste **l'immuno-aging** (invecchiamento del sistema immune) valutabile tramite alcuni parametri immunitari quali antigeni di superficie dei linfociti, che divengono anergici, sono attivati, ma non funzionano nella difesa specifica per cui sono selezionati;

-**istiocitosi a cellule di langerhanspolmonare** in cui il meccanismo non è legato a senescenza del polmone ma ad un meccanismo di senescenza indotta da oncogeni (vista anche per nevo-melanoma), che consiste nel blocco delle difese dall'oncogenesi, che venendo a mancare permette l'evoluzione del clone maligno.

[il prof scorre velocemente le slide avanti e indietro e prende informazioni qua e là]

Cita altre patologie legate a fumo di sigaretta: carcinoma pancreas, tumori e **osteoporosi** che coinvolge il comparto mesenchimale, in particolare gli osteoblasti, inibiti nella loro funzione da alcune sostanze del fumo (oltre che da carenze di ormoni e di moto che interagisce nel trofismo determinando la trasmissione di segnali di stress meccanico: se c'è deformazione l'osteoblasto esprime beta catenina, si riproduce e diventa produttore di massa ossea). L'osteoporosi può essere legata all'enfisema (correlazione del 25-50%), non perché si influenzino l'un l'altra, ma perché legate da stessa eziologia.

Il polmone è un organo piuttosto mobile (fermo prima della nascita, matura dopo, diversamente da altri organi) e richiede il movimento per maturare. Se alla nascita l'immaturità del polmone supera un certo livello si osserva la **malattia delle membrane ialine**, in cui il polmone non può difendersi dalla tossicità dell'ossigeno (ossidante), che può portare alla morte il prematuro.

Le sostanze contenute nel fumo di sigaretta possono essere suddivise in base alla volumetria. Sostanze come l'ammoniaca, molto volatile, entra immediatamente in equilibrio termodinamico con i liquidi contenuti nel polmone, passa nel sangue dove aumenta la sua concentrazione; si comporta nello stesso modo l'ossido di carbonio. Queste sostanze avranno un effetto a livello sistemico perché essendo molecole piccole passano velocemente in circolo.

Invece ci sono sostanze, come il carbone (barbecue, falò, incendio), le cui particelle (di grandi dimensioni) si fermano precocemente. Infatti sia nei linfonodi mediastinici che nell'interstizio polmonare vicino ai bronchioli si vedono spesso concrezioni nere. Nel minatore di carbone queste pigmentano tutto il polmone, mentre nel 'non minatore' si avranno zone in prossimità dei bronchioli con particelle di carbone all'interno di macrofagi: questo è un marker di "punto centrolobulare", poiché appena queste particelle entrano in contatto vengono fagocitate e bloccate.

Altre particelle più grossolane, come quelle del diesel, avranno un volume sufficiente per essere inalate, arrivare all'interstizio, ma non andranno molto distalmente.

I danni che i diversi tipi di molecola provocheranno saranno diversi in base alla diversa posizione raggiunta. Le patologie da fumo negli organi distali sono quindi dovute al trasporto ematico di

sostanze, mentre il polmone stesso sarà esposto a **due effetti tossici** del fumo: **locale** e **sistemico**. Questo è un concetto importante da focalizzare in quanto giustifica le “strane correlazioni” nelle patologie polmonari, conseguenza di questo “effetto doppio” del fumo.

Uno dei concetti più complicati da capire è la definizione di **BPCO**, malattia ostruttiva che mette insieme bronchite cronica ed enfisema: bronchite cronica, essenzialmente una bronchite alta, e l'enfisema che è molto distale. In più da una decina d'anni la “bronchite” è diventata “bronchiolite”: l'ostruzione, che è la cosa più drammatica, distruttiva (che avviene anche nell'asma ma è dovuta allo spasmo muscolare con eziologia immunitaria) è dovuta a bronchiolite, cioè ostruzione del lume dei bronchioli che impedisce all'aria di uscire correttamente durante l'espriro. C'è quindi un intrappolamento probabilmente per perdita di elasticità rispetto al bronchiolo del parenchima: si immagina un tubo legato a tanti fili, se si tirano i fili il tubo si allarga, se i fili si sfilacciano si restringono. Questa è una delle componenti dell'ostruzione, ma ultimamente è stato proposto e dimostrato che la bronchiolite è proprio un rimaneggiamento della parete bronchiolare, con aumento di fibrosi e limitazione del lume del bronchiolo.

La bronchite cronica invece, quella con la tosse, è un'altra cosa.

Il contributo delle particelle più grossolane prevale a livello prossimale, quindi la bronchite del fumatore è una bronchite cronica alta, che non si accompagna ad ostruzione, ma a tosse, a infezioni e bronchiectasie (dei grossi bronchi). La vera causa di ostruzione è la bronchiolite.

L'enfisema è invece la dilatazione anomala degli spazi alveolari che può essere secondaria a una diminuzione della componente stromale con alterazione della rigenerazione della componente epiteliale: per cui non rigenerandosi “lo scheletro mesenchimale” del parenchima polmonare, l'epitelio non sa su cosa crescere.

Le **interstiziopatie** (discorso generale): non sono malattie ostruttive, ma restrittive. I test respiratori sono quelli che misurano con varie tecnologie i parametri di funzionalità, da cui derivano i due termini fisiopatologici ostruttiva e restrittiva: essenzialmente l'ostruzione è la difficoltà di flusso, di scambio di ossigeno e CO<sub>2</sub> nell'inspirazione e nell'espriazione, in particolare nell'espriazione, mentre le malattie restrittive sono quelle in cui si ha una difficoltà di scambio tra alveolo e capillare.

L'intestizio alveolare è sottilissimo, realizzato tramite un tessuto molto specializzato formato da pneumociti tipo1: cellule epiteliali sottilissime adagate sul capillare. Se lo spazio interstiziale aumenta per qualsiasi ragione (in problemi come l'insufficienza cardiaca, flogosi, fibrosi o qualunque cosa comprometta il rapporto tra lume alveolare e capillare) si ha una patologia interstiziale, quindi **restrittiva**, che si misura mediante misura velocità di passaggio sostanze tra alveolo e capillare.

E.g. la CO viene immediatamente immessa nel sangue (in quantità non tossiche), e tramite la misura della rapidità con cui la CO passa nel sangue si ha un indice riguardo a patologia restrittiva.

Il prodotto finale sia di ostruzione che di restrizione sarà una variazione patologica dei livelli di ossigeno e CO<sub>2</sub>.

Interstiziopatie o malattie diffuse del polmone: numerosissime, alcune diffuse, altre meno; sono malattie che possono essere esclusivamente restrittive; alcune sono uno screezio (guariscono da se), altre portano a morte in pochi mesi/pochi anni, c'è una grande varietà.

Spesso il disastro diagnostico per cui queste malattie arrivano a stadi avanzati è dovuto al fatto che sono rare e specialistiche, quindi poco conosciute e riconosciute. Spesso vengono confuse con polmoniti (*infettive, Ndr*) infatti si chiamano polmoniti interstiziali, ma sono infiammazioni, non infezioni del polmone. Gli anglosassoni fanno distinzione tra pneumonia e pneumonitis, in italiano si dice solo polmonite che nel gergo comune è “quella da curare con l'antibiotico”, tuttavia il farmaco non risolve la situazione, per cui la polmonite viene detta atipica: al test radiologico si vede fibrosi polmonare, oppure al microscopio si diagnostica un tumore e attorno una malattia preesistente e che nessuno aveva riconosciuto, sono quindi malattie piuttosto insidiose.

La classificazione può essere da vari “punti d'ingresso”:

dal punto di vista anamnestico, radiologico, patologico, patogenetico, il più corretto è quello **eziopatogenetico**.

Si osservano forme di polmonite legate a malattie del connettivo (sono elencate velocemente malattie reumatologiche: AR, LES, SSc, connettiviti miste): il polmone reumatoide, che è una fibrosi, un'interstiziopatia associata a malattia autoimmune. Le patologie reumatologiche che vi si associano più di frequente sono sclerosi sistemica (la più frequente), dermatomiosite, sclerodermia, AR. Possono presentare fibrosi polmonare molto grave, associata a ipertensione polmonare, è questo aspetto a divenire la “malattia vera” del paziente, che lo porta a morte. Il meccanismo di sviluppo è ancora poco chiaro e può essere differente tra le varie malattie.

Si apre quindi il capitolo della **classificazione morfologica** dell'interstiziopatia che prevede vari acronimi, corrispondenti ad altrettanti meccanismi patogenetici: e.g. la artrite reumatoide può presentare il polmone reumatoide. Questo si evidenzia come bronchiolite follicolare, oppure come organised pneumonia, o ancora come fibrosi polmonare aggressiva, estesa e pericolosa, simile quelle forme che vanno sotto il nome di fibrosi polmonare idiopatica (diversa da quella reumatoide).

Quindi la sistematica è organizzata secondo eziopatogenesi e tipo di alterazione. Ad esempio la bronchiolite follicolare dell' AR è un reperto radiologico e istologico che poco altera le funzioni polmonari: c'è iperplasia follicolare vicino ai bronchioli, ma non da un'alterazione significativa delle funzioni respiratorie. Ci sono anche pazienti affetti da AR che sviluppano alveolite stenotante, molto più grave, e il LES, che può dare emorragie alveolari da capillarite, molto severe.

Altro capitolo molto ampio: le **interstiziopatie da farmaci**, importante che non sia di sola pertinenza specialistica. Tutti i medici prescrivono farmaci e dovrebbero conoscere i possibili effetti negativi sul polmone in modo da sospendere la terapia nel momento in cui questi dovessero insorgere (Solo raramente le patologie polmonari iatrogene sono mortali).

Alcuni (*effetti avversi della terapia, Ndr*) sono frequenti: l'ossigeno ha un effetto tossico forte, può danneggiare molto severamente il comparto alveolare.

Esempio: **fibrosi polmonare idiopatica** può essere legata a danno da ossigeno. Storicamente per far diagnosi si faceva biopsia del tessuto, e per far questo il paziente veniva anestetizzato, un polmone veniva separato e l'altro ossigenato; la malattia da esacerbazione con danno alveolare acuto che consegue a questa manovra non colpisce il polmone biopsiato, ma quello ossigenato. Famoso per i suoi effetti avversi sul polmone è anche l'amiodarone che causa patologie di tipo restrittivo, dall'organised pneumonia al danno alveolare diffuso; il methotrexate può dare patologia simile a polmonite da ipersensibilità. Citati anche la cocaina, gli antibiotici, gli anticonvulsivanti.

Si osservano poi una serie di **forme** dette **primitive**: sarcoidosi, granuloma eosinofilo (o meglio istiocitosi a cellule di Langerhans), la amiloidosi. Il carcinoma quando diventa diffuso e calcifico, a cellule disperse, può essere confuso con una malattia interstiziale dal punto di vista radiologico.

Altro grosso capitolo: **malattie del lavoro**, dovute all'esposizione ad asbesto, carbone, silice, talco, piume e altre sostanze chimiche tra cui quelle organiche, che aprono un altro capitolo, quello della polmonite da ipersensibilità (anche detta alveolite allergica estrinseca, AEA).

**AEA**: tra le molecole coinvolte in questo processo morboso ci sono le proteine di alcuni funghi che si sviluppano nel fieno, da cui il "polmone del contadino". E' una polmonite che può essere subacuta o cronica, in persone esposte quali allevatori di piccionigalline, o anziani col cocorito in cucina, o a causa di muffe croniche nell'appartamento. L'anamnesi è quindi il punto di entrata critico, importantissimo, e deriva dalla conoscenza (*del medico, Ndr*) che permette di porre le giuste domande.

Quasi tutte queste patologie sono il risultato di un'esposizione che si somma ad una predisposizione genetica. La predisposizione genica può essere prevalente e in questo caso avremo le forme famigliari: un polimorfismo o un insieme di polimorfismi, che può essere così forte da dare malattia anche senza esposizione o con esposizione minima. L'anamnesi è quindi fondamentale.

Esempio: storiella della signora di città che fa i bagni di fieno e quindi ha un quadro di questa patologia anche abitando in città.

Forme idiopatiche: COP, LIP, ZIP, UIP, NSIP, DIP, AIP, IPF (*da verificare i nomi tramite confronto con le slide, ndr*): assolutamente da sapere.

**DIP**=desquamative interstitial pneumonia: malattia interstiziale legata a fumo di sigaretta che si evidenzia morfologicamente con un'alterazione tipica in cui gli alveoli sono infarciti di macrofagi alveolari che contengono il pigmento giallastro tipico del fumatore.



Le forme idiopatiche sono distinte in **non IPF** e **IPF**. E' una classificazione per esclusione. La fibrosi polmonare idiopatica è la più frequente e letale tra le interstiziopatie: a 5 anni meno della metà dei pazienti è ancora in vita.

Ai livelli di classificazione più alta avremo la distinzione di quelle a causa nota (da farmaci, associate a malattie del collagene, granulomatoze, istiocitosi a cellule di Langerhans polmonare, linfomi delle mucose) e altre in cui l'alterazione molecolare è non chiara.

*(il professore mostra la classificazione del 2002, Ndr)*

**La classificazione è del 2002.** Ogni patologia è legata a un pattern radiologico o istologico (un quadro abbastanza tipico da associare a una patologia).

La DIP è un pattern oltre che una condizione morbosa perché per fare diagnosi di DIP bisogna avere un pattern compatibile sia dal punto di vista radiologico che istologico. Bisogna quindi associare il dato dell'istologia, a quello laboratoristico, anamnestico e radiologico per arrivare a diagnosi di certezza.

Più di recente(nel 2011) il capitolo della diagnosi differenziale della IPF è stato messo sotto critica da una commissione internazionale che ha individuato una serie di criteri per poter fare la diagnosi di IPF tenendo conto che l'esame biptico, può portare a morte il paziente nel 5% dei casi, per esacerbazione, complicanze correlabili direttamente all'intervento. E' stato quindi definito un pattern sicuro: il pattern UIP (radio-istologico), caratterizzato da items dal punto di vista radiologico e morfologico. Se si evidenzia di fibrosi estesa, distorsione architetturale, (*termine non comprensibile, Ndr*) in una distribuzione subpleurica para settale vuol dire che c'è fibrosi di tipo eterogeneo, con la presenza di foci fibroblastici, quindi c'è UIP. Alcuni farmaci, molto costosi, sono somministrabili solo se presenti questi riscontri

---

## **Lezione di Anatomia patologica II del 3/3/2014 (1)**

---

*Sbobinatore:* **Brioschi Andrea**. *Revisore:* **Lodi Veronica**.

*Argomento:* **Il significato clinico della patologia tiroidea.**

*Professore:* .

Sbobinatore: Brioschi Andrea - Revisore: Lodi Veronica

Ci possono essere tanti aspetti nel significato clinico della patologia tiroidea che vanno dall'aspetto istologico, alla diagnosi, ai fattori prognostici. I pazienti con patologia tiroidea, la patologia del nodulo tiroideo, all'esame citologico sono pazienti di cui si sospetta possano avere una neoplasia. Si parla di un nodulo accertato palpatoriamente ed ecograficamente.

La diagnosi di patologia della tiroide molto spesso si effettua attraverso ago-aspirazione. L'attività di ago-aspirazione è iniziata generalmente sul nodulo della tiroide. All'ecografia tiroidea può essere rilevato un nodulo o anche più noduli, in questo caso se ne punge più di uno. Bisogna sapere qual'è il nodulo che si deve andare a pungere per ottenere un preparato citologico adeguato. Il radiologo è in grado di farlo, più spesso assieme al patologo. Tutta l'attività citologica "fine" va fatta su preparato citologico fissato in alcol e in tempi piuttosto rapidi. La contemporanea presenza delle due figure mediche garantisce che l'esame sia fatto nel modo migliore. Nessun esame cito-istologico può prescindere dalle notizie cliniche. Nell'ago-aspirato tiroideo, quando viene inviato il materiale citologico, sono necessari i dati identificativi del paziente, i dati clinici, i dati obiettivi ed informazioni importanti inerenti gli ormoni tiroidei T3 e T4. Inoltre risulta importante valutare la presenza di eventuali auto-anticorpi, il Ca, il Th e la calcitonina per vedere la patologia tiroidea di tireociti, cellule C della tiroide differenziate con la paratiroide e poi la descrizione di quello che si osserva cioè se i noduli sono unici o multipli.

La tiroide è costituita da 2 lobi laterali uniti da un istmo, in un 40% dei soggetti può essere presente un lobo piramidale, anche questo deve essere indagato. Il peso della tiroide è di circa 15-25 grammi, questo si rivela importante nelle tiroiditi e nei disturbi nodulari. L'aspetto istologico che bisogna ricordare è che la tiroide è fatta di follicoli tiroidei, struttura connettivale di sostegno e vasi. Il follicolo tiroideo è costituito da una membrana basale, i tireociti, ed è riempito di colloide. La tiroide è fatta in modo che i follicoli possono essere grandi e piccoli, perchè non funzionano omogeneamente allo stesso tempo. Alcune aree sono più attive, quindi i follicoli saranno più piccoli perchè la colloide viene riassorbita per essere immessa nel sangue, altri saranno più grandi, cioè aree quiescenti. Poi ci sono le cellule C che sono quelle disperse dentro al follicolo. Follicoli più grandi dove l'epitelio è abbastanza piatto, follicoli più piccoli dove l'epitelio presenta cellule più rigonfie, con presenza di piccole vescicolette. Questo è il segno che il tireocita, dopo aver prodotto l'ormone e averlo trasportato dentro al follicolo lo sta riassorbendo e lo sta distribuendo nell'organismo a seconda del bisogno. Questo è l'aspetto istologico normale. La cellula fuori dal follicolo rappresenta la cellula C. Disponendo di un anticorpo contro la calcitonina, l'ormone prodotto dalle cellule C, lo andiamo a testare da un punto di vista immuno-istochimico e tutte le cellule che reagiscono con questo anticorpo bordano i follicoli in proporzione diversa rappresentando la distribuzione delle cellule C nella tiroide. Anche queste saranno oggetto di trasformazione neoplastica.

Bisogna conoscere anche i parametri che permettono il corretto funzionamento della tiroide e che è il classico asse ipotalamo-ipofisi-tiroide dove si produce **l'ormone FT3 ed FT4**, soprattutto FT4 e qui c'è un feedback con il TRH e il TSH. E' necessario conoscere queste informazioni per capire se la tiroide produce, quanto produce e quanto quest'asse viene inibito. I fattori fondamentali che si devono richiedere nell'esame citologico tiroideo sono l'FT3, FT4, TSH ma anche il PTH e la calcitonina. I parametri organo specifici sono la **tireoglobulina**, la calcitonina e il PTH. Siamo poi interessati a conoscere l'anti TPO, cioè una **anti-tireoperossidasi** che identifica una aggressione auto-immunitaria nei confronti della ghiandola. Quando la ghiandola è ingrossata, può esserlo in maniera omogenea o in maniera disomogenea, tanto da poter configurarsi un nodulo della tiroide. Se questo nodulo della tiroide è caldo o freddo, produce o non produce ormoni, è associato ad anticorpi anti-tiroidei, è fondamentale saperlo. Lo si viene a sapere dalla produzione di ormoni, dall'inibizione o meno del TSH e dalla presenza di anticorpi. Questo è l'elemento base da cui può partire una possibilità diagnostica efficace, prima dell'ago-aspirazione. Dal laboratorio interessa l'FT3, l'FT4 che è il principale inibitore della secrezione, essendo il 95% dell'ormone è chiaro che quello che influisce di più sull'inibizione del **TRH e TSH**, quindi soprattutto T4. Poi il TSH per sensibilità è il principale indicatore della funzione della tiroide. Risponde alla presenza o all'assenza dell'ormone tiroideo, quindi se il TSH è alto vuol dire che l'ormone è basso, se l'ormone è alto il

TSH sarà basso e dunque va in bilancio. Il TSH ci dice cosa sta succedendo in questo asse di equilibrio.

La tireoglobulina è prodotta dalle cellule della tiroide ed è una rilevazione specifica. In assenza di cellule tiroidee l'organismo dovrebbe essere indosabile, perchè risponde alla loro presenza. Questo si può verificare in seguito all'esportazione chirurgica della tiroide, condizione in cui ci si aspetterebbe un livello di tireoglobulina pari a zero. Tuttavia la tiroide, pur essendo un organo ben conformato, con la sua capsula, può presentare tireociti anche al di fuori della capsula, all'interno del muscolo sterno-cleido-mastoideo e nel tessuto adiposo circostante. Se si vuole essere sicuri di aver rimosso ogni cellula tireocitaria, oltre ad un corretto intervento chirurgico, si dovrà fare anche una radio-ablazione con lo iodio. Questa si rende necessaria per motivi oncologici. Se si volesse essere interessati a capire se una neoplasia a carico della tiroide che per questo è stata esportata, possa dare nel futuro, nel follow-up del paziente delle metastasi, un marcatore "fine", più preciso dell'aspetto macroscopico, sarà la tireoglobulina. Dobbiamo essere sicuri che quel paziente non presenti più cellule produttrici di tireoglobulina, a questo serve la radio-ablazione. Se questa è stata fatta e la tireoglobulina risulta quindi essere pari a zero, qualora questa aumentasse sarebbe segno precoce di ripresa di malattia.

Motivo per cui si fa **la tireodectomia** totale e l'ablazione radioimmunologica, a questo punto il dosaggio della tireoglobulina diventa un marcatore oncologico. Se il clinico dovesse trovare un nodulo nel collo di un paziente a cui è stata asportata la tiroide e si vuol capire se quel nodulo può essere espressione di metastasi della precedente neoplasia asportata o qualche altra patologia linfonodale primitiva (linfoma) ovviamente bisogna sapere se c'è tireoglobulina. Poi si procede con l'ago-aspirazione di quel nodulo. In mancanza della tiroide un altro elemento importantissimo che si ottiene dal laboratorio, facendo l'ago-aspirato del nodulo e "spruzzando" le cellule ottenute è ciò che rimane nella siringa che viene mandato in laboratorio e nel lavaggio della siringa si cerca la tireoglobulina e questo rappresenta un altro metodo sensibile. Il patologo può non vedere altre cellule neoplastiche ottenute da quel linfonodo perchè magari la metastasi è piccola, poco visibile, ma se il lavaggio ci dice che è presente la tireoglobulina allora è certa la presenza della metastasi. Dal laboratorio è necessario ottenere anche i valori della calcitonina perchè ci permettono di comprendere se quel nodulo che è stato punto, è costituito da cellule follicolari o da cellule C. Un nodulo della tiroide può essere tiroideo o può anche essere un nodulo di un carcinoma midollare della tiroide che può avere degli aspetti morfologici non così chiari. Livelli sierici elevati sono predittivi di un carcinoma midollare della tiroide che poi va confermato citologicamente. Anche nel follow-up di un paziente operato per un carcinoma midollare, il rialzo della calcitonina ci dice che la malattia sta riprendendo sotto forma di metastasi viscerale.

L'altro anticorpo che è molto importante è l'anticorpo anti-TPO, ci dice che il paziente ha sviluppato o sta sviluppando una tiroidite autoimmune. Può presentare una clinica abbastanza chiara, paziente iper- o ipo-tiroideo ma può anche presentarsi sotto forma di noduli, uno o multipli perchè l'evoluzione della tiroidite autoimmune deve essere una ?sclerosi? la quale può limitare dei noduli che magari sono gli unici a funzionare. L'anticorpo anti-TPO è un prodotto del sistema immunitario, può avere un ruolo nell'insorgenza di patologie autoimmuni. Un altro elemento importante da conoscere è la scintigrafia tiroidea, metodica basata sulla capacità di concentrazione di un radio-farmaco, il tecnezio, da parte del tessuto tiroideo e si configurano due situazioni: nodulo caldo e nodulo freddo. Il nodulo caldo per definizione non va punto, si tratta di un nodulo funzionante e sappiamo che le neoplasie non risultano funzionanti. Se un nodulo è freddo si apre la possibilità che sia una neoplasia, ma può anche essere benigno. In questo caso va punto per discriminare un nodulo benigno dal maligno. L'ago-aspirato si fa con guida ecografica perchè ci dà le caratteristiche del nodulo: se è solido, solido cistico, solo cistico, se presenta parete spessa attorno. I noduli possono essere singoli o multipli, in posizione diversa nella tiroide, centrali,

periferici, ipo- iso- o iper-ecogeni, il grado di vascolarizzazione, presenza o meno di calcificazioni. Le lesioni su base istologica possono essere uno struma, un adenoma follicolare, ossifilo, una tiroidite, un carcinoma papillare, follicolare.

La diagnosi citologica serve a ridurre il più possibile l'incertezza tra benigno e maligno. Per far questo si è sviluppato un sistema internazionale di codifica citologica. Le diagnosi non sono più descrittive e con l'esame citologico si discrimina tra benigno e maligno. La categoria incerta ovviamente c'è sempre in patologia e in clinica. Anche l'esame istologico non è sempre in grado di distinguere tra un adenoma e un carcinoma follicolare. Per un adenoma follicolare e un carcinoma follicolare la diagnosi è istologica, si basa sulla presenza di **una capsula**, spessa, che deve essere superata nel carcinoma follicolare, le cellule o gli aggregati vanno dentro ai vasi, determinando un'invasione vascolare. L'incertezza andrà seguita nel follow-up. Il sistema di riferimento Bethesda ha stabilito 5 gradi, è partito con il pap-test. Stabilisce che quando si vede una citologia ago-aspirativa che è benigna TIR2 significa che la lesione è benigna. Quando si vede **TIR5** vuol dire che la lesione è **maligna**. Con **TIR3** si vede una lesione proliferativa della tiroide fatta da tireociti **probabilmente benigna**, bisogna vedere le caratteristiche cliniche, la grandezza del nodulo, se c'è tiroidite associata.

Un forte sospetto di carcinoma è dato dal TIR4, con questo manca la certezza di neoplasia perchè magari le cellule sono poche. Se si manda dal chirurgo un paziente con diagnosi di neoplasia TIR5, il paziente viene operato. In caso di TIR4, cioè di lesione proliferativa della tiroide probabilmente maligna, il suggerimento è l'intervento chirurgico innanzitutto per capire se c'è la neoplasia e qualora ci fosse l'intento sarebbe curativo. Anche per il TIR3 si consiglierebbe l'intervento. Poi importante la distinzione tra il TIR3A e il TIR3B, con un grado di sospetto un po' più alto, un po' più piccolo. Se un nodulo è unico, se è capsulato e se si dà un TIR3, molto spesso si arriva all'intervento chirurgico. TIR1 invece vuol dire non diagnostico, come se l'esame non fosse stato fatto. La citologia della tiroide non è ago-aspirativa, si inserisce solo un ago, senza siringa, non si aspira per evitare di prelevare grandi quantità di sangue, necessaria rapidità nell'operazione perchè c'è un inquinamento di sangue notevole. Nella citologia della tiroide si trova sempre sangue, la colloide, i tireociti, si possono trovare degli istiociti e anche dei linfociti. Tutti questi elementi sono mescolati assieme e a seconda delle varie combinazioni si può arrivare alla diagnosi. **Tireociti:** bisogna vedere quanti sono e come si aggregano. L'aggregazione citologica, detta otricolo citologico, equivale al follicolo tiroideo in istologia. Si possono trovare degli istiociti quando la lesione è cistica. Si possono trovare i linfociti in correlazione con una tiroidite. Recuperando linfociti non si può avere la certezza di aver ago-aspirato in tiroide, potrebbe trattarsi di un linfonodo, allora si vanno a cercare gli anticorpi anti-tiroidei. E' già stato detto che TIR1 vuol dire non diagnostico, cioè l'esame risulta non adeguato, secondo dei criteri di adeguatezza che corrispondono al trovare più di 5 aggregati tireocitici, più di 5 aggregativi in tutti i preparati (per ogni ago-aspirazione si ottengono 2-3 vetrini e il soggetto viene punto generalmente 3-4 volte per un totale di circa 10 vetrini).

Trovati almeno 6 aggregati sparsi in tutti i vetrini si può dire che l'esame è adeguato. Solo a questo punto si può dare una valutazione. Pur non trovando i 6 aggregati, si può arrivare a pensare che il preparato TIR1 sia adeguato: l'eccezione si verifica quando il nodulo è cistico e fatto solo di colloide, cioè è un nodulo colloidico-cistico. Questo di solito presenta anche degli aggregati tireocitari, ma se il nodulo è grande, è solo cistico, fatto solo di colloide, anche se non rientra nei criteri minimi dei più di 5 aggregati, va considerato normale e non si va a ripungere il paziente. Un quadro ricco di linfociti ma in mancanza dei 6 aggregati tireocitari, in un paziente con un quadro consono di tiroidite e che presenta anticorpi anti-tiroidei, pur in mancanza degli aggregati viene considerato buono. Nel caso in cui si trovino 1-2 aggregati con cellule atipiche si rifarà l'esame. Se ci sono solo istiociti e la lesione è completamente cistica posso non trovare degli aggregati.

Quando si sottopone un paziente ad ago-aspirazione di un nodulo della tiroide e poi si ha la diagnosi del citologo di TIR1, si devono conoscere i parametri della letteratura. Quando il nodulo è singolo, si avrà la categoria (pura??), se si pungono più noduli è probabile si tratti di lesioni colloidocistiche e poi la differenza viene fatta dalla presenza del patologo e del radiologo assieme che abbatte il numero di inadeguati. Una inadeguatezza del 15% è considerata accettabile.

**TIR2** vuol dire lesione **benigna**. Come si distingue un nodulo iper-plastico da un adenoma. **Nodulo iper-plastico**, adenoma follicolare, carcinoma follicolare. Uno degli elementi importanti si basa sulla presenza di una capsula. Il nodulo iper-plastico **non** presenta capsula fibrosa. Quindi è facile fare diagnosi differenziale istologica tra un nodulo iper-plastico e un adenoma. Da un punto di vista citologico non ci si basa sulla capsula, non si ha la citologia della capsula, ci si basa su altri concetti clinici: la presenza degli ormoni, il numero dei noduli, con un solo nodulo la possibilità di un adenoma è abbastanza elevata, se più di uno è probabile che siano iper-plastici. E' anche possibile che uno sia un adenoma e gli altri siano iper-plastici (la probabilità è inferiore).

E' stato detto che la tiroide sanguigna tantissimo, inserendo gli aghi può succedere che il paziente sia in terapia anti-aggregante (aspirina), quindi prima di mandarlo a fare l'ago-aspirazione, soprattutto della tiroide, bisogna accertarsi delle terapie che il paziente sta eventualmente seguendo. In questo caso è necessario sospendere l'assunzione di anti-aggreganti per evitare un eventuale stravaso ematico importante. (Esame citologico del TIR2 ????): trovi colloide, trovi follicoli, tireociti aggregati. La colloidale deve essere una discreta parte, i tireociti non moltissimi, l'aggregazione può essere o con i polimorfi o con i nuclei, gli aspetti ossifici ci possono essere, le atipie sono di solito assenti. Gli istiociti possono esserci o meno a seconda che il nodulo abbia aree cistiche interne. I linfociti di solito scarseggiano. Questo è un nodulo iper-plastico. Si pensa ad una tiroidite quando viene riferita dal clinico; è importante sapere che il paziente presenta una tiroidite perchè in questo caso la tiroide fa delle atipie, le cellule presentano dei nuclei atipici. La tiroidite non si manifesta distribuita omogeneamente sulla tiroide (aree della tiroide in cui è presente la tiroidite ed aree in cui risulta assente). Le atipie se si vedono in assenza di linfociti danno almeno un TIR4, quindi cellule atipiche probabilmente neoplastiche. L'intervento va fatto per capire se c'è la neoplasia ed eventualmente per curarla.

Se le stesse atipie si trovano in un paziente con la tiroidite, nei preparati si trovano linfociti, segnalo queste atipie e considero un ri-campionamento per andare a cercare i linfociti. Altrimenti risulta una over-diagnosi, falsamente positiva. Si tratta di atipie associate alla tiroidite. Sapere che il paziente ha anticorpi positivi, indipendentemente dal funzionamento della tiroide, è un elemento di attenzione che ci dice che il paziente presenta tiroidite, quindi non è detto che le atipie siano neoplastiche. Quindi troviamo colloidale, tantissimi linfociti, poi si trovano follicoli tiroidei. Dunque si descrivono cellule atipiche in presenza di linfociti, compatibili con tiroidite. Quindi si parla di TIR2 anche in presenza di atipie.

Domanda: una volta che si individua una tiroidite, si esclude lo sviluppo di un carcinoma? No, perchè comunque la tiroidite rappresenta una situazione a maggior rischio di sviluppo di carcinoma papillare, un quadro che presenta delle atipie particolari. Solo in presenza di queste specifiche atipie si parla di carcinoma papillare, se le atipie risultano compatibili con la tiroidite chiaramente non si parlerà di carcinoma.

**TIR3**: categoria in cui si dice che la lesione è follicolare ed è probabilmente benigna; questo lo possiamo dire in quanto manca la capsula e mancano le invasioni vascolari. Le uniche cose che possono preoccupare sono le atipie e la quantità di colloidale. Nella lesione iper-plastica c'è tanta colloidale, nell'adenoma e nel carcinoma follicolare è poca. L'elemento utile da sapere è se l'ecografista ha visto qualcosa che può essere interpretata come una capsula (diagnosi differenziale

tra noduli iper-plastici e adenoma, possibile anche all'ecografia).Le caratteristiche istologiche sono: la presenza di tireociti, in aggregati otricolari, numerosi. Una lesione iper-plastica può averli, non una tiroide normale. Possono anche essere ossifili, però non c'è atipicità, c'è colloide. La colloide è presente ma scarsa, i tireociti sono abbondanti, si aggregano in maniera otricolare, possono essere o meno ossifili, le atipie sono assenti, al più modeste, gli istiociti non sono presenti, i linfociti mancano. Con queste caratteristiche la lesione va interpretata come TIR3.

**La differenza con TIR2:** meno colloide. Si può sottoporre a follow-up. Esistono TIR3 che operati sono risultati essere dei carcinomi follicolari, ma è comunque raro. Fa parte dell'incertezza. In futuro il patologo cercherà di discriminare tra un TIR3A ed un TIR3B, rispettivamente lesione follicolare ben differenziata assai verosimilmente benigna e lesione di incerto significato. Al TIR3A seguirà follow-up, al TIR3B un follow-up più stretto. La chirurgia molecolare: nel sospetto di un carcinoma follicolare dovrebbe esserci la mutazione puntiforme del K-RAS???. Trovare questa mutazione in un ago-aspirato della tiroide su un TIR3 sposterebbe il sospetto verso un carcinoma follicolare. Trovare la mutazione negativa lo sposta verso il benigno. Viceversa la mutazione del B-RAF si associa al carcinoma papillare della tiroide.

Questo carcinoma presenta una citologia abbastanza caratteristica. La lesione follicolare di riferimento è l'adenoma follicolare. In istologia, ma anche all'ecografia, si vede tessuto connettivo fibrotico che costituisce la capsula. La differenza tra un nodulo iper-plastico è nei rapporti con la tiroide, non è dotato di capsula. Viceversa l'adenoma è macroscopicamente circondato da una capsula che è ovviamente una lesione istologica. E' sempre sulla capsula che si gioca la diagnosi differenziale tra adenoma e carcinoma. L'adenoma presenta una capsula continua fibrotica, il carcinoma presenta sempre una capsula fibrotica ma questa viene superata, cioè la lesione sfonda la capsula e si diffonde nel parenchima circostante. In questo caso abbiamo quindi invasione capsulare e invasione vascolare dentro alla capsula. La capsula va esaminata completamente per poter far la discriminazione tra adenoma e carcinoma. La diagnosi differenziale non si può fare nell'esame intra-operatorio perchè si può avere una sezione falsa; la ricerca si deve fare in toto. Questo è il cardine per la diagnosi differenziale. Non è citologico. La discriminazione è data dalla capsula, osservabile all'esame istologico.

**TIR4:** anomalie nucleari non così evidenti da permettere diagnosi sicura di carcinoma, quindi si ha un certo grado di incertezza, però abbiamo poca colloide, qualche atipia, poi si deve correlare il tutto al quadro clinico, cioè nodulo unico, multiplo. Oppure sono presenti delle anomalie citologiche ma si ha una???? scarsa, quindi scrivere con certezza TIR5 non è possibile. Tuttavia è forte il dubbio che possa esserlo. TIR4 è una categoria che viene utilizzata con varie eccezioni, poche cellule atipiche ma molto atipiche oppure aspetti contrastanti benigni e atipici assieme. Non si ha la certezza completa di neoplasia. A seconda delle evidenze cliniche (età, nodulo singolo/multiplo, gradi di sospetto ecografico) si decide se sottoporre il paziente ad intervento chirurgico. Da un TIR4 può anche non risultare neoplasia, si può trattare ad esempio di un nodulo iper-plastico, di un adenoma follicolare.

**TIR5:** categoria che il patologo usa quando è sicuro che sia una neoplasia. In questa categoria rientrano il carcinoma papillare, carcinomi follicolari scarsamente differenziati.

**Carcinoma papillare:** può essere piccolo, grande, cistico, può essere calcifico, sclerotico???. Macroscopicamente e clinicamente non è facile diagnosticarlo. Può essere confuso per una cisti, un nodulo, una calcificazione, in presenza di metastasi linfonodale può risultare non identificabile. La prima diagnosi di carcinoma papillare non è detto che si faccia sulla tiroide, la si può fare su di un linfonodo ad esempio. Carcinoma papillare è fatto di papille, tuttavia non è la papilla ad identificarlo, quello che lo identifica è l'aspetto citologico. Tale carcinoma si può organizzare in

papille (così è stato descritto inizialmente) ma anche in follicoli, rappresentando la variante follicolare del carcinoma papillare. La differenza con il carcinoma follicolare della tiroide è data dal fatto che quest'ultimo dà metastasi per via ematica, il carcinoma papillare della tiroide, variante papillare o variante follicolare, dà metastasi per via linfatica e solo alla fine per via ematica. La distinzione è data dagli aspetti citologici. Questi possono essere su una papilla ma anche a rivestimento di follicoli. Tali aspetti citologici sono aspetti nucleari, è il nucleo del carcinoma papillare, variante follicolare o papillare che fa la diagnosi. La sensibilità dell'esame citologico per un carcinoma papillare della tiroide è altissima, tale diagnosi si fa infatti sugli aspetti citologici. Gli aspetti citologici sono dati dalle incisure nucleari, nuclei con ripiegamento della membrana nucleare (incisure a chicco di caffè), poi si ha la chiarificazione della cromatina (detta a vetro smerigliato), poi l'affollamento dei nuclei (uno sull'altro), ancora la presenza di xeno-inclusi (vacuolo di citoplasma contenuto nel nucleo). Quando troviamo alcuni di questi elementi ma non tutti, allora lo si classifica sotto TIR4. Tuttavia con TIR4 sospetto papillare, il soggetto va comunque incontro ad intervento chirurgico.

---

## Lezione di Anatomia patologica II del 10/3/2014 (1)

---

*Sbobinatore:* **Bissoli Andrea**. *Revisore:* **Viesi Alessandro**.

*Argomento:* **CARCINOMI POLMONE**.

*Professore:* .

Lezione del 10/3/2014- Prof. Marco Chilosi

Sbobinatore: Bissoli Andrea

Revisore: Alessandro Viesi

### **Carcinomi del Polmone**

Premessa: La lezione di per sé è stata confusionaria e non bene organizzata (informazioni/dati dei vari sottotipi sono stati dati in maniera poco sistematica) pertanto per renderla comprensibile ho cercato di creare a priori una classificazione più organizzata (definizione, classificazione in primis con in aggiunta i dettagli spiegati in base al sottotipo) e aggiungendo anche alcune informazioni in base alle più recenti linee guida se le ritenessi importanti e/o assenti (IN AGGIUNTA a quanto spiegato)

Per Ale: La sbobina non è lineare ed le informazioni dette saranno in punti diversi (non consecutivi) se si riferiranno a due argomenti diversi

...

Il professore comincia mostrando un'immagine del tumore che una volta era denominato BAC(Bronchiolo Alveolare Carcinoma). In passato la classificazione dei tumori al polmone era molto semplificata mentre ora si è complicata in quanto le moderne tecniche di biologia molecolare (assieme alle nuove tecnologie) hanno permesso di raccogliere tutta una nuova serie di informazioni per classificare ulteriormente i carcinomi del polmone ed, a seconda del sottotipo, di influenzarne la terapia.

Nella lezione il professore ricorda che la rigenerazione del polmone avviene con partenza dalle cellule staminali che differenzieranno in cellule basali/Goblet cells(mucipare)/ di tipo neuroendocrino.

Inoltre l'epitelio alveolare è composto da pneumociti di 1° e 2° tipo (2° tipo sono i precursori del 1° tipo); 2° tipo producono il surfactante e sono molto più rare, il 1° tipo invece rivestono tutto l'alveolo

### **Epidemiologia, incidenza, patogenesi e mortalità:**

Epidemiologia varia da paese a paese perché la patogenesi è diversa a seconda della nazione; patologie infettive saranno più frequenti in paesi del terzo mondo mentre le malattie "da abbondanza" saranno presenti nei paesi più ricchi e sviluppati. (Il professore ricorda però che anche nei paesi più sviluppati possono coesistere condizioni di degrado economico/sociale rapportabili a quelle dei paesi in via di sviluppo)

Per quanto riguarda l'epidemiologia per aree geografiche, il tasso di sopravvivenza a 5 anni è:

1 ) Stati Uniti : 15%,

2) Francia : 14 %,

3)Osaka(Giappone) : 13.5 %

Questi dati sono poi seguiti da altri che non ha letto ma riassume così: Nei paesi più sviluppati il tasso di sopravvivenza varia dal 10 al 15% mentre in quelli meno sviluppati dal 5 al 7-8%.

Risulta quindi evidente che anche nei paesi più benestanti i trattamenti sono solo un po' più efficaci, non miracolosi.

(\* v sotto)

L'incidenza del tumore del polmone è la più alta in classifica (dati del 2002) con all'incirca 1'350'000 casi all'anno, seguito dal cancro al seno, colon rettile, stomaco, prostata ecc.. Al confronto le malattie neoplastiche ematologiche(linfomi) sono sui 300'000 (1/5- 1/4)

Mortalità a livello mondiale (sempre del 2002) è di circa 1'178'000 e, se rapportato ai 1'350'000 casi dell'incidenza, emerge che la patologia abbia un tasso di sopravvivenza molto modesto (tumore aggressivo)



Sempre rapportandoli ai linfomi la mortalità è circa 171'000 (su 300'000); in percentuale quindi si muore molto di più con il carcinoma al polmone rispetto ai linfomi.

Il rapporto maschi/femmine vede un aumento delle donne fumatrici legato principalmente ai paesi più sviluppati(USA, Europa, Cina in vetta).

La percentuale di fumatori è del 22% negli Stati Uniti e del 26% in Europa (Percentuale di popolazione)

\* = Professore fa una digressione rapportando le conoscenze attuali con quelle di un documento del 1939; le riporta per completezza e non per reale utilità.

L'incidenza è molto aumentata in questi anni(Ndr Immagino sia per il maggior numero di fumatori ma non lo dice) , maschi sono i più colpiti, il tumore è facilitato con l'esposizione a sostanze irritanti(arsenico, cobalto, nickel, vapori catrame e polveri radioattive), sintomatologia non ha nulla di caratteristico, successi terapeutici dipendono da precocità diagnosi, terapia con raggi X non porta a guarigione, solo trattamento che **può** garantire la guarigione è l'operazione chirurgica.

NOTA BENE: Questi sono i dati del **1939** anche se molti aspetti sono ancora attuali; in modo particolare la precocità della diagnosi e la sua Stadiazione (Ndr Ricordo che la classificazione attuale è la stadiazione TNM)

### **Fattori di rischio e prevenzione:**

Attualmente i fattori di rischio sono:

- Di primo livello: Fumo di sigaretta, pipe o sigari (professore aggiunge droghe leggere fumate ad esempio la canapa)
- Di secondo livello: Fumo passivo, nickel, radon, arsenico, asbesto(amianto), cromato, eteri clorometilici, idrocarburi policiclici aromatici, inquinamento dell'aria
- Di terzo livello: Radiazioni (Radioterapia in modo particolare al torace o per il seno)

Il fattore in assoluto più importante è ovviamente il Fumo (che presenta sostanze volatili e non)

Fumatori presentano un rischio 10 volte più elevato di carcinoma rispetto ai non-fumatori

[Vengono definiti non-fumatori se in tutta la vita hanno fumato

Chi smette di fumare ha un calo progressivo del rischio che torna a livelli normali (ovvero quello dei non fumatori) dopo 15 anni.

Il fumo presenta una serie di correlazioni anche con patologie polmonari o non polmonari tra cui: BPCO, enfisema, altre patologie polmonari, effetti irritativi, infiammatori, di tipo neoplastizzante, ridotta fertilità, invecchiamento cutaneo, arteriosclerosi ecc...

Inoltre la presenza dei diversi istotipi **non** è correlata con l'età

L'unica prevenzione efficace è quella di non fumare e secondariamente di ridurre l'inquinamento dell'aria(il secondo molto più complesso da fare)

### **Classificazione Tumori del polmone classica e WHO (2011):**

Il tumore del polmone “classicamente” si divide in due tipi: A piccole cellule (Small cells) e Non a piccole cellule(Non small cells). Il tipo “Non small cells” comprende in realtà numerose varianti.

Questa nomenclatura è stata mantenuta perché le caratteristiche tra i due gruppi sono ben diverse ovvero il gruppo a piccole cellule presenta l'elevata mortalità e la non operabilità come aspetti caratteristici.

(La distinzione è quindi tra il non operabile “mai” [a piccole cellule] e il “operabile in una parte dei casi” [non a piccole cellule])

L'attuale classificazione WHO (2011) comprende molte più tipologie:

Tumori Benigni: non trattati in questa lezione (Ndr cmq sono Papillomi ed Adenomi ed entrambi presentano vari sottotipi)

Tumori Epiteliali Maligni: vari istotipi di cui 4 sono i principali (questi 4 comprendono il 95% dei carcinomi polmonari)

Istotipi principali:

- **Carcinoma a cellule squamose** (con 4 sottotipi che il professore ha detto che non ci interessano)

NOTA: per i curiosi/interessati li riporto comunque; sottotipi: Papillare, a cellule chiare, a piccole cellule e basaloidi

- **Carcinoma a piccole cellule** (+ variante a cellule combinate[carcinoma a piccole cellule combinato con un altro istotipo] )
- **Adenocarcinoma** (Sottotipi elencati dal prof sono: adenocarcinoma a tipo misto, adenocarcinoma acinare, adenocarcinoma papillare, carcinoma bronchioalveolare[del tipo mucinoso, non mucinoso o misto], adenocarcinoma solido con produzione di mucine )
- **Carcinoma a cellule larghe**

NOTA: Sottotipi per i più curiosi(o pazzi) sono: carcinoma neuroendocrino a larghe cellule, carcinoma basaloide, carcinoma simil linfoepitelioma, carcinoma a cellule chiare, carcinoma a cellule larghe con fenotipo rhabdoide

Altri istotipi: Carcinoma sarcomatoide(particolarmente aggressivo), Tumori ghiandole salivari, tumori carcinoidi, lesioni preinvasive

Nota del Redattore: oltre a questi carcinomi(di derivazione epiteliale) nel polmone sono possibili anche:

- Tumori linfoproliferativi (Esempio di tipo MALT)
- Tumori Mesenchimali
- Tumori vari
- Tumori di derivazione metastatica (metastasi colon-rettale è comune)

NOTA BENE: Questa è la classificazione derivata da lezione-appunti-ricerca personale (ho scaricato la classificazione WHO 2011) in quanto a lezione è stata presentata a salto e in maniera largamente incompleta. La trattazione del professore di specifici istotipi (dei più importanti) comincia ora.

### **Caratteristiche dei carcinomi più importanti (e comuni):**

Carcinoma a piccole cellule: caratteristiche:

- Inoperabilità (Ovvero non c'è nessun beneficio con l'intervento chirurgico tranne in casi rarissimi)
- È il carcinoma più strettamente correlato al consumo di tabacco
- È il più aggressivo
- Considerato di Tipo Neuroendocrino (marcatori /incomprensibili..vedi slide) con forma scarsamente differenziata
- Ordine di attività proliferativa > al 90%
- Letale in quasi tutti i casi
- Risponde ottimamente a chemioterapia (Tuttavia garantisce solo qualche mese/anno prima di una recidiva)

Carcinoma non a piccole cellule:

- Una parte di questo gruppo è operabile e si può risolvere con la completa guarigione (percentuale di operabili è circa 30-60%)

Adenocarcinoma: variante più comune è l'adenocarcinoma di tipo misto (un adenocarcinoma che ha più istotipi contemporaneamente)

- Estremamente variabili nel loro interno (a seconda del tipo)
- Esempio: Adenocarcinoma di tipo lipidico caratterizzato da filiere di cellule neoplastiche che sembrano pneumociti che circondano tutti gli alveoli in lesioni circoscritte (grandezza lesione è importante per prognosi) e dove l'interstizio è circoscritto in modo significativo. WIKIPEDIA ( Questa variante istologica è sovente considerata una variante dell'adenocarcinoma, benché mostri una caratterizzazione anatomo patologica, diagnostica e prognostica differente. le cellule tumorali proliferano rispettando la struttura microscopica polmonare, non invadendo la sottomucosa ma *tappezzando* come *farfalle su di uno steccato* (crescita *lepidica*) setti alveolari. Le due varianti, muciparo e non muciparo, si differenziano per forma cellulare ed evoluzione: mentre la prima è costituita da cellule cilindriche e tende

a diffondersi per via aerogena, la seconda è caratterizzata da cellule cuboidi o leggermente fusate, in grado di formare noduli spesso confinati.)

Questi erano quelli che venivano chiamati BAC (Bronchiolo Alveolari) ed erano definiti in variante mucinosa o non mucinosa (variante mucinosa presenta cellule simili alle “Goblet cells”[Caliciforme mucipare])

Di tipo BAC sono anche il sottotipo più trattabile

Oltre all'istotipo esiste anche una gradazione (Grading) che segue le caratteristiche di atipicità (Può essere poco, ben o moderatamente differenziato). Viene basata su pattern istologici tramite la percentuale di distribuzione delle varie componenti(es lipidico, solido, acinare ecc..)

Ha un grosso limite perché serve l'intero tumore per valutarlo correttamente. Biopsie non sono rappresentative per analisi di questo tipo.

Quindi si può eseguire solo su tumori operabili e sulla base di questa analisi viene dato un Score(punteggio) che è correlato alla sopravvivenza (importante per graduare la terapia).

Oggi tuttavia i metodi molecolari stanno avendo sempre più importanza del determinare le terapie invece che lo Score.

### **Patologia Molecolare Carcinomi Polmone e relativi trattamenti farmacologici:**

Marker molecolari sono sempre più importanti per la diagnosi e lo studio del tumore.

Gli adenocarcinomi di tipo mucoso vengono distinti dagli altri adenocarcinomi perché presentano molto raramente una mutazione del recettore per l'Epidermal Growth Factor(EGF) e quindi non rispondono a quel tipo di terapia.

Marker molecolari stanno ad oggi anche creando una classificazione basata sulle cellule di origine (che quindi presentano marker differenti); esempio cellule basali come cellule di origine del carcinoma squamoso, goblet cells del carcinoma mucoso, adenocarcinomi con caratteristiche riconducibili a caratteristiche bronchiolari e adenocarcinomi con marker Esogeni che vengono definiti di origine enterica(poiché esprimono marker epiteliali enterici anche se appartengono al polmone in origine) [che Non è metastasi].

La determinazione precisa dei vari istotipi (anche con marker biologici) è essenziale per poter garantire la migliore terapia selettiva oggi presente. Ovvero non basta più dire al clinico se è a piccole o non è a piccole cellule.

Trattamenti mirati:

- Pz con Carcinoma Squamoso devono essere esclusi da trial con bevacizumab (Anti-VEGF) perché produce sanguinamenti potenzialmente letali. (Usabile negli altri)
- (incomprensibile) può essere usato su adenocarcinomi
- Cisplatino, gemcitabina può essere usato su carcinoma squamoso o adenocarcinoma a seconda del tipo (?)
- Gefitinib (Inibisce tirosin kinasi del EGF) usato su Adenocarcinomi(non di tipo mucoso)

- Pemetrexed non può essere usato su carcinomi squamosi

Mutazioni più frequenti p53, EGF-R, BRAF, ....

Traslocazione ALK (simile dei linfomi) dà una prognosi migliore per via del trattamento con Crizotinib (che inibisce il prodotto chimerico); risposta è molto elevata ma non perenne attualmente.

Tuttavia la traslocazione EML4-ALK conferisce resistenza all'inibitore (Niente terapia quindi)

Strategia attuale: FISH e inizio della “next generation sequence” che analizza “pacchetti” di oncogene

---

## **Lezione di Anatomia patologica II del 17/3/2014 (1)**

---

*Sbobinatore:* **Barbato Francesco**. *Revisore:* **Pizzini Michela**.

*Argomento:* **Carcinomi del polmone - parte 2.**

*Professore:* .

ANATOMIA PATOLOGICA

Lezione del 17/03/2014

Sbobinatore: Francesco Barbato

Revisore: Michela Pizzini

Le classificazioni dei carcinomi polmonari tendono a suddividere le varie neoplasie dal punto di vista morfologico, molecolare, immunofenotipico in modo da decidere come impostare la terapia e il controllo clinico della malattia stabilendo vari obiettivi che possono andare dalla guarigione al trattamento sintomatico e palliativo del paziente.

La guarigione nei carcinomi polmonari è ottenibile solo con la resezione del tumore con intervento chirurgico, opzione applicabile solo in un numero limitato di casi che vengono selezionati in base all'istotipo e, soprattutto, in base alla stadiazione del tumore. (Problematica che sarà trattata più avanti nella lezione n.d.r.).

Dal punto di vista dell'istotipo, il carcinoma a piccole cellule del polmone - detto anche carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato - è quasi per definizione non operabile, anche se ci sono delle eccezioni (che il prof. non cita n.d.r.).

Si presenta spesso con un coinvolgimento polmonare molto esteso e spesso in sede centrale, ovvero dove i grossi bronchi penetrano nel parenchima polmonare, e spesso è metastatico all'origine e quando non si evidenziano metastasi apparenti con tecniche di imaging comunque la disseminazione è avvenuta per le caratteristiche biologiche del tumore.

Tutte le altre neoplasie polmonari maligne che si sviluppano primitivamente nel polmone sono raggruppate nell'insieme dei *Non-small-cell lung-cancer* e sono caratterizzati dalla possibilità di intervenire tramite la resezione chirurgica del tumore.

Questa classe comprende gli adenocarcinomi, i carcinomi squamosi, i carcinomi a grandi cellule, i carcinomi adenosquamosi e varianti. I carcinomi tipici ed atipici erano contenuti in questo gruppo. La classificazione più recente risale al 2004, in cui si individuano tutta una serie di varianti morfologiche importanti da riconoscere perché definiscono condizioni patologiche clinicamente rilevanti perché influenzano la scelta della terapia.

Esempi sono il carcinoma squamoso, che non può essere trattato con il bevacizumab (anti- VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor) perché può portare a delle fatali emorragie, oppure gli inibitori delle chinasi recettoriali EGFR (gefitinib, erlotinib) possono essere usati solo negli adenocarcinomi, in particolare nelle forme non mucinose, e comunque in cui si sia dimostrata la mutazione dell'EGFR (endothelial growth factor receptor) in alcuni loci che si sono dimostrati sensibili alla terapia con questi farmaci tenendo anche conto che le mutazioni di molti oncogeni in queste tipologie di tumori sono mutuamente esclusive (se c'è la mutazione dei egfr non c'è la mutazione di k-ras o altri tipi di mutazioni). Una volta riscontrata, quella mutazione è sufficiente per dare il marker predittivo.

Il professore ha mostrato una slide in cui le varie terapie sono associate ai vari sottotipi di tumori (n.d.r.): la terapia con erlotinib o gefitinib può dare buon risultato nella variante adenocarcinoma (in particolare nel non mucinoso) e non nello squamoso.

Altro esempio è il farmaco pemetrexed che ha una maggiore efficacia nelle forme non squamose.

Come già detto, il bevacizumab non si può dare nel caso di carcinoma squamoso; il cetuximab a tutti (gli istotipi, ndr), il gefitinib solamente allo squamoso.

Questo ci fa capire che la chemioterapia sta diventando sempre più complessa e che viene sempre più specifica.

#### ISTOTIPI:

L'adenocarcinoma era epidemiologicamente meno frequente rispetto al carcinoma squamoso, mentre attualmente, in seguito, probabilmente, ad una modificazione dell'esposizione a sostanze tossiche cancerogene (in particolare il fumo di sigaretta) e per la modificazione di vari fattori di rischio ambientali, sta cambiando la distribuzione epidemiologica degli istotipi per cui l'adenocarcinoma è diventato il tipo istologico più frequente sia negli uomini che nelle donne, anche se la frequenza dell'adenocarcinoma è maggiore nelle donne e quella del carcinoma

squamoso è maggiore negli uomini; questo perché il tabagismo (che favorisce maggiormente lo squamoso) è più frequente negli uomini. (Adenocarcinoma 36% uomini, 46% donne; Squamoso 31% uomini, 25% donne).

Inoltre si è osservato che la mutazione dell'EGFR presente nell'adenocarcinoma, che è più frequente nei non fumatori, è una mutazione tipica, appunto, dei non fumatori.

Il rischio relativo legato al consumo di sigarette determina la frequenza degli istotipi, per cui vediamo come lo squamoso è quello maggiormente dipendente dal fumo di sigaretta seguito dal small cell e, in posizione molto inferiore, seguito dall'adenocarcinoma.

Il professore mostra un grafico con l'incidenza degli adenocarcinomi per istotipo, dove appunto notiamo l'aumento di incidenza degli adenocarcinomi rispetto allo squamoso, mentre quello a piccole cellule resta più o meno costante.

Ora vediamo più in dettaglio ciascun istotipo.

## 1. CARCINOMA SQUAMOSO

Il carcinoma squamoso è tipico degli epitelii di molti organi ed in particolare di quelli che posseggono già fisiologicamente un epitelio di tipo squamoso (cute, esofago, retto). L'elemento di origine del carcinoma squamoso in realtà è l'epitelio stratificato e, quindi, questo si sviluppa anche in tessuti che non hanno un epitelio a differenziazione squamosa.

Nei bronchi l'epitelio è di tipo pseudostratificato (abbiamo cellule ciliate frammiste a cellule caliciformi mucipare, cellule neuroendocrine, cellule di clara), ma può diventare di tipo squamoso perdendo il suo caratteristico aspetto ciliato in seguito a stimolazione severa con esposizione continuativa a sostanze irritanti come quelle contenute nel fumo di sigaretta e assumendo l'aspetto di un epitelio squamoso non cheratinizzato. La metaplasia è la controparte non neoplastica/non maligna del tessuto normale rispetto a quando poi si svilupperà l'epitelio squamoso. In effetti nei bronchi dei fumatori si notano aree più o meno vaste di epitelio che è andato incontro a metaplasia squamosa.

L'epitelio del bronco comprende uno strato di cellule basali che possono differenziare in vari tipi cellulari (c. mucipare, c. neuroendocrine, c. ciliate) che costituiscono l'epitelio ciliato pseudostratificato, ma nel momento in cui si blocca questa trasformazione l'epitelio è direttamente trasformabile in un epitelio squamoso con funzione protettiva dalle sostanze irritanti. La metaplasia squamosa è tipica del fumatore.

Ndr: Il professore mostra un vetrino di metaplasia squamosa, in particolare un tratto di epitelio bronchiale ciliato indicato da una freccia rossa. Nota quindi l'aumento di numero della componente basale che diventa displastica e genera una neoplasia di tipo squamoso.

Lo stimolo del fumo, oltre alla metaplasia squamosa, può dare anche iperplasia mucinosa (nel fumatore aumenta la secrezione perché appunto aumentano di molto le cellule con differenziazione

mucinoso). Contemporaneamente attiva una de-regolazione della cellula basale ed ecco la genesi del carcinoma squamoso che qui (riferendosi all'immagine) si produce a livello del bronco o del bronchiolo. Infatti ricordiamo che dalla trachea fino al bronchiolo respiratorio l'epitelio della via aerea è di tipo stratificato.

Quindi la cellula che dà origine al carcinoma squamoso è la cellula basale dell'epitelio bronchiale.

Il carcinoma squamoso ha delle varianti che sono di scarsa rilevanza (il prof. non le cita ndr) e gradi diversi di differenziazione.

## 2. ADENOCARCINOMA

L'adenocarcinoma invece si differenzia in sottotipi morfologici tra cui l'Acinare, Papillare, Broncoalveolare (BAC mucinoso e non-mucinoso), Solido, Altre varianti rare.

Queste sottovarianti sono importanti da riconoscere perché hanno una certa corrispondenza con determinate lesioni molecolari e quindi possono guidare terapia e prognosi.

La classificazione dei tumori è andata evolvendosi nel tempo con una prima classificazione del 1967 che suddivideva i tumori del polmone in Broncogeni acinari, Broncogeni papillare e Broncoalveolare, nel 1981 è stato identificato il carcinoma solido con formazione di mucina, nel 1999 si sono aggiunte molte varianti che sono sostanzialmente uguali alla attuale classificazione approvata nel 2004.

Il professore mostra una serie di vetrini in cui sono presenti i tre principali sottotipi di adenocarcinoma:

-carcinoma Acinare che mostra una specie di struttura ghiandolare neoplastica con la contemporanea presenza di lumi più ampi in cui le cellule neoplastiche formano una specie di "papillette"

-carcinoma Papillare che ha un aspetto tipicamente a papille

-carcinoma Mixed-subtype (80% dei casi) in cui sono presenti contemporaneamente delle strutture di tipo papillare, acinare e infiltrativo (o a cellule disperse).

Il patologo, quindi, deve identificare la lesione neoplastica confrontandone il quadro morfologico con la struttura del polmone normale tenendo presente che ci sono alcune alterazioni che possono mimare la trasformazione neoplastica sia a livello citologico che a livello istologico come, ad esempio, il danno alveolare diffuso in cui può esserci un'iperplasia pneumocitaria con atipie morfologiche molto simili a quelle di un adenocarcinoma, oppure formazione di cisti e la proliferazione bronchiolare può preoccupantemente somigliare ad un adenocarcinoma e quindi è importante discriminare tra queste alterazioni non neoplastiche e quelle neoplastiche, cioè maligne.



Tra le lesioni classificate come neoplastiche si deve distinguere tra il Small-cell-lung-cancer e il Non-small-cell-lung-cancer e all'interno di quest'ultima categoria riconosce le varie sottocategorie neoplastiche, quindi lo squamoso, l'adenocarcinoma, eccetera.

Quindi la caratterizzazione dei sottotipi, come già detto, è fondamentale e deve essere effettuabile su qualunque tipo di materiale, dal tumore resecato, nel quale il compito è più facile, fino alle piccole biopsie o ai campioni citologici, in cui l'analisi e la diagnosi differenziale è più impegnativa.

In questo compito è di grande aiuto l'utilizzo di metodiche di immunisto chimica che, tramite la conoscenza dei profili immunisto chimici caratteristici di vari tumori, permette di risolvere tre importanti problematiche a livello diagnostico:

-La distinzione di un carcinoma del polmone, in particolare l'adenocarcinoma, da un mesotelioma, neoplasia molto aggressiva che origina dalle pleure viscerale e parietale. Il mesotelioma ha un profilo positivo per la calretinina, per il wt1, e la negatività per marcatori tipici dell'adenocarcinoma. Il professore mostra in seguito un preparato di mesotelioma che descrive come una cotenna biancastra, visibile anche radiologicamente, alla periferia del polmone che incarcera il polmone stesso.

Le cellule mesoteliali hanno nuclei tondeggianti e vasto citoplasma. Un adenocarcinoma può presentarsi come un mesotelioma e la distinzione è possibile con metodi immunisto chimici. La distinzione di questi due tumori è importante anche da un punto di vista medico legale, perché il mesotelioma è ufficialmente riconosciuto come una tipica neoplasia causata da asbesto inalato, quindi se si sviluppa in un lavoratore esposto a tali condizioni, spetta un risarcimento al lavoratore e possono esserci problemi legali per il datore di lavoro.

-La distinzione tra tumore primitivo o secondario che si presenta con morfologia tipica di un tumore polmonare primitivo. Per tale distinzione ci aiutano la morfologia, la clinica e l'aspetto radiologico, pur essendoci dei confondenti. Ci aiuta anche il profilo immunofenotipico, dei quali alcuni sono molto indicativi e patognomonic nella maggior parte dei casi. La definizione del profilo è data da marcatori ben noti, tra cui alcuni sottotipi di citocheratine, in particolare la cheratina 7 è tipica del carcinoma primitivo del polmone mentre la cheratina 20 è tipica del colon-rettale. Ad esempio la metastasi polmonare di un carcinoma del colon che è positivo per la citocheratina 20, negativo per la citocheratina 7 (tipica del carcinoma polmonare), positività per cdx2 (un fattore di trascrizione), negativo per i TTF 1 (fattore di trascrizione tiroideo, tipico dell'adenocarcinoma polmonare). Esistono tuttavia forme di adenocarcinoma che mimano l'istotipo metastatico del carcinoma del colon e bisogna tenere sempre presente questa evenienza.

-La distinzione di istotipi rilevanti del carcinoma del polmone, in particolare il carcinoma squamoso e l'adenocarcinoma quando si presentano con morfologie non sufficientemente distintive. (Il professore mostra una slide con due vetrini: quello di sinistra normale, mentre a destra notiamo un interstizio più attivato e più ispessito e, accanto a quest'area di flogosi e di fibrosi densa, riconosciamo dei nidi di cellule atipiche neoplastiche; però non possiamo dire che tipo di carcinoma sia, se squamoso o adeno, non vedendo ghiandole o altri elementi morfologici indicativi, ndr).

Andando a evidenziare il profilo immunofenotipico, posso invece dimostrare nei nidi l'espressione di cheratine ad alto peso molecolare (tipiche dei carcinomi e delle cellule squamose), di p63 (una proteina nucleare molto importante, espressa ad alta densità nelle cellule basali e nell'istotipo squamoso), e la corrispondente negatività per marcatori come la cheratina a basso peso molecolare (ck7) e per il TTF 1, un fattore di trascrizione espresso solamente dalle cellule epiteliali degli alveoli e dai tireociti. L'adenocarcinoma ha invece un profilo immunoistochimico speculare. Questo tipo di profilo va eseguito su biopsie percutanee o trans-bronchiali, ma anche su prelievi citologici mediante ago-aspirato (questo consente di minimizzare l'invasività, con minor problemi per il paziente che non viene sottoposto a toracotomia o mediastinoscopia).

L'adenocarcinoma bronchiolo-alveolare (BAC) è la forma di adenocarcinoma più differenziata e a prognosi migliore, specialmente quando è a fenotipo pneumocitario, mentre quando è a fenotipo mucinoso presenta spesso la mutazione k-ras ed è invasivo e a prognosi infausta.

In un lavoro del 2007 (cfr "Bronchioloalveolare carcinoma: The case for two disease") si evidenzia che il carcinoma bronchiolo-alveolare si sviluppa dall'epitelio del bronchiolo terminale e da quello acinare e può progredire con un pattern lepidico, ovvero che segue l'interstizio alveolare e si presenta, appunto, con due pattern distinti, mucinoso (più frequente), che presenta la mutazione k-ras, e non mucinoso che presenta la mutazione di EGFR. E' importante distinguerli dal punto di vista molecolare, poiché individuare il sottotipo mucinoso esclude la terapia con l'inibitore per l'EGFR.

In un lavoro pubblicato nel '96, il patologo Antonio Marchetti aveva messo in evidenza per la prima volta come la mutazione di k-ras fosse alla base del BAC mucinoso.

Tornando alla classificazione, parliamo ora del small cell carcinoma.

Chilosi mostra a lezione una review del 1984 che esamina il decennio 1973-1983 nella quale si sottolinea come quei pazienti con small-cell-lung-cancer presentavano, nella maggior parte dei casi, una metastasi a distanza, quindi il miglioramento delle condizioni del paziente e la prognosi sono legate al miglioramento della chemioterapia (il trattamento chirurgico è inapplicabile n.d.r.). Tuttavia negli ultimi 25 anni (periodo dormant) non ci sono stati sostanziali miglioramenti nella terapia e questo resta tutt'oggi il carcinoma più aggressivo, meno controllabile e scarsamente responsivo alla terapia (come radioterapia toracica iperfrazionata o l'associazione Irinotecan+Cisplatino).

Dal punto di vista classificativo è stato inquadrato assieme ad altre forme a differenziazione neuroendocrina. Questa classe di neoplasie epiteliali si divide in:

-forme border line dette carcinoidi che possono avere un indice di proliferazione di poco superiore al 2% e che si differenziano in carcinoidi e carcinoidi atipiche a seconda appunto dell'indice di proliferazione. È il più frequente.

-Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule

-Carcinoma a piccole cellule (20%) che è quello di cui stiamo parlando.

La localizzazione del carcinoma a piccole cellule è centrale, mentre è periferica nel tumore carcinoide atipico.

Dal punto di vista morfologico si distinguono varie morfologie cellulari con il carcinoma a piccole cellule che si presenta come piccole cellule ovoidali o fusiformi con pochi e piccoli nucleoli. La morfologia diventa più variabile quando questo carcinoma si presenta come metastasi, ad esempio in una metastasi osteo-midollare le cellule si presentano come epitelioidi, non sono piccole e non si confondono facilmente con cellule linfoidi.

L'indice mitotico del neuroendocrino, a differenza dei tumori carcinoidi, è alto.

Il professore mostra una slide con varie tipologie di presentazione del carcinoma a piccole cellule che può assomigliare ad un linfoma, presentarsi con cellule fusate, essere associato ad ampie aree di necrosi (caratteristica molto frequente).

Il profilo immunofenotipico è abbastanza caratteristico con l'espressione di marcatori neuroendocrini come il CD56 (N-CAM, neural cell adhesion molecule, che può essere espresso anche nei mielomi), la positività variabile per la citocheratina, espressione modesta, ma significativa, di TTF 1, e un indice di proliferazione stimato con il ki67 che è sempre maggiore dell'80% e raggiunge spesso il 100%. L'errore diagnostico più grave può essere quello con un linfoma a grandi cellule, errore molto importante soprattutto da un punto di vista prognostico dato che il linfoma a grandi cellule può essere trattato efficacemente, mentre lo small-cell ha spesso prognosi infausta.

Esiste una lesione detta iperplasia delle cellule neuroendocrine che è abbastanza rara e si presenta clinicamente come una bronchiolite. In questa, l'iperplasia neuroendocrina turba la struttura bronchiolare facilitandone la fibrosi e la distorsione con forme anche molto severe, non per ragioni neoplastiche, ma perché producono delle bronchioliti che causano patologie ostruttive. Le bronchioliti sono malattie rare del polmone che si presentano in varie forme. Sono presenti quelle pediatriche, generalmente post-virali, quelle da rigetto, quelle autoimmuni o in corso di reazioni a farmaci, quelle follicolari, quelle in corso di bpc. (il professore le elenca velocemente e dice che non le tratterà più in dettaglio ad eccezione di quelle in corso di bpc che verranno trattate in un'altra lezione n.d.r.)

## STADIAZIONE DEI CARCINOMI:

Importante è la stadiazione dei carcinomi soprattutto per discriminare tra pazienti che possono essere trattati con la resezione chirurgica (stadio IIIa o inferiore) da quelli che non possono essere trattati in questa maniera (stadio IIIb e IV). In ogni caso l'operabilità del tumore dipende da una serie di fattori che comprendono le caratteristiche tumorali, ma anche dalle condizioni generali del paziente. Naturalmente la distinzione tra operabile e non operabile è una linea guida e sarà il chirurgo a decidere se intervenire o no assumendosi le responsabilità nel caso non si attenga alle linee guida stesse.

La stadiazione del tumore si basa sul sistema TNM che valuta:

(T) estensione del tumore ma anche localizzazione del tumore (in particolare sul coinvolgimento o meno della pleura o di bronchi principali).

(N) numero dei linfonodi coinvolti che, per quanto riguarda il carcinoma polmonare sono le stazioni linfonodali che drenano il polmone che il chirurgo o lo stadiatore deve conoscere. Raggiungere tutti questi linfonodi è spesso complicato e le tecniche radiografiche sono spesso d'aiuto soprattutto con l'impiego dell'ecografia. Molto importante è anche quale dei due polmoni drenano i linfonodi, perché se i linfonodi coinvolti drenano il polmone opposto a quello in cui è presente il tumore la situazione è più grave di quella in cui sono coinvolti solo i linfonodi drenanti il polmone colpito dal polmone.

(M) presenza di metastasi a distanza.

La combinazione della valutazione di questi parametri permette di attribuire uno stadio al tumore che ne identifica la gravità e contribuisce a definirne l'operabilità.

Quindi unendo i parametri TNM abbiamo:

- STADIO 0
- STADIO IA
- STADIO IB
- STADIO IIA
- STADIO IIB
- STADIO IIIA
- STADIO IIIB
- STADIO IV

Le linee guida considerano operabili i carcinomi fino allo stadio IIIA (T2, N2, M0), non operabili sono IIIB e IV.

La valutazione prognostica tramite stadiazione è soggetta a variabilità nel tempo in seguito ad evoluzione delle metodiche diagnostiche o a rivalutazione dei cut-off che vengono modificati alla luce della variazione delle curve di sopravvivenza.

Gli interventi chirurgici possibili sono diversi a seconda dello stadio del tumore:

-resezione wedge, sostanzialmente un "tumorectomia" che rimuove solamente il tumore e poco parenchima circostante

-resezione segmentale in cui si rimuove tutta la porzione di tumore ventilata da un bronco segmentale

-resezione lobare in cui si rimuove un intero lobo

-pneumotomia in cui si rimuove l'intero polmone

Ovviamente tumori più aggressivi e più estesi richiederanno un approccio più invasivo.

Spesso la stadiazione e il trattamento della patologia tumorale del tumore richiede un impegno multidisciplinare e quindi vengono creati dei percorsi diagnostico-terapeutici che permettono una gestione più rapida e completa di una patologia come quella tumorale che richiede una diagnosi e una stadiazione molto accurata e veloce.

Il professore a fine lezione elenca semplicemente alcune tecniche diagnostiche, tra cui:

- Broncoaspirato
- Lavaggio broncoalveolare
- Brushing
- Brushing protetto

---

## **Lezione di Anatomia patologica II del 24/3/2014 (1)**

---

*Sbobinatore:* **Montresor Andrea**. *Revisore:* **Montresor Andrea**.

*Argomento:* **Paratiroidi**.

*Professore:* .

Lezione di **Anatomia Patologica** del 24/03/2014, professor Zamboni

Nome dello sbobinatore: Bombieri Sara

Nome del revisore: Montresor Andrea

*Nota dello sbobinatore: non ho potuto inserire il numero delle diapositive alle quali il professore si riferisce durante la spiegazione, perché le slide che ci ha lasciato sono solo alcune di quelle che ci ha mostrato, mancano praticamente tutte quelle con le immagini dei vetrini.*

## **Elementi di patologia delle paratiroidi**

*Il professore specifica che l'argomento va affrontato in modo sistematico sul libro.*

*Viene ricordato al professore che era rimasta in sospeso l'ultima parte della lezione sulla tiroide. Il professore ha risposto che se avessimo fatto in tempo l'avremmo ripresa al termine della lezione (non c'è poi stato tempo quindi la dobbiamo vedere da soli).*

Durante la lezione affronteremo qualche elemento di patologia delle paratiroidi, gli aspetti più propriamente isto-patologici e quelli che riguardano più da vicino il nostro lavoro.

## **Cenni di anatomia e di embriologia**

Generalmente le paratiroidi sono poste nella porzione posteriore della tiroide. Sono quattro (due in alto e due in basso). Questa è la distribuzione classica delle paratiroidi.

Le paratiroidi sono quattro ghiandole composte da due tipi di cellule:

- le cellule principali hanno citoplasma chiaro, nucleo abbastanza ipercromatico;
- le cellule ossifile prendono il nome dall'aspetto del loro citoplasma, ossifilo.

Queste cellule si mettono insieme in maniera variabile.

C'è poi una componente adipocitaria, che è una componente stromale, costitutiva delle paratiroidi, che tende ad incrementarsi con l'andare del tempo: quando invecchiamo le nostre paratiroidi hanno una discreta componente adipocitaria.

La distribuzione vista finora, con le quattro paratiroidi in posizione perfetta, è una schematizzazione da libro. L'embriologia è importante per capire dove andare a cercarle in caso si trovino in sedi diverse da dove ci si aspetta. Se il chirurgo deve rimuoverle, deve arrivare nella loggia tiroidea

posteriore, andare al polo superiore e poi a quello inferiore di entrambi i lobi per cercare questi piccoli organelli, della dimensione di un piccolo pisello. Ma nel corso della loro formazione, le paratiroidi possono presentare delle dislocazioni, una topografia non esattamente come quella che ci si aspetta.

Le paratiroidi si formano dalle tasche brachiali: la prima e la seconda danno origine a tuba di Eustachio e tonsilla, la terza e la quarta danno origine alle paratiroidi. Avviene uno scambio, perché la terza tasca dà origine alla paratiroide inferiore, mentre la quarta alla paratiroide superiore.

Dalla terza tasca, insieme alla paratiroide, nasce anche il timo. Quindi ci possono essere problemi di fusione tra le strutture che nascono insieme: timo e paratiroidi, paratiroide e ghiandola tiroidea. Inoltre, queste ghiandole possono interrompere la loro traslocazione in ogni momento, per cui le possiamo trovare collocate lungo tutta la strada intermedia tra dove nascono e dove dovrebbero arrivare. In questo caso l'esplorazione deve essere in un'area più ampia rispetto a quella che ci si aspetta normalmente.

Tutte queste strutture (*che nascono da tasche brachiali vicine tra loro, NdR*) le possiamo trovare nell'iter diagnostico della patologia tiroidea. Ricordando quindi l'embriologia, si riesce a capire meglio perché queste ghiandole si possono trovare fuori dalla loro normale collocazione.

Andremo ora a vedere qual è il nostro compito nell'inquadramento delle patologie delle ghiandole paratiroidi.

## **IPERPARATIROIDISMO**

È una condizione clinica definita da un aumento di secrezione del paratormone da parte di una o più paratiroidi.

Questa è la situazione forse più frequente in cui ci si può imbattere.

È classificato in:

- primitivo, caratterizzato da un aumento (*della secrezione di ormone, NdR*) per iperfunzione delle ghiandole paratiroidi;
- secondario, se c'è un motivo extra-ghiandolare che le stimola a produrre una quantità maggiore di paratormone, come nel caso di carenza di vitamina D o di insufficienza renale.

Quindi, le condizioni dell'iperparatiroidismo possono essere cercate a partire dalla ghiandola o a partire da condizioni cliniche che stimolano la ghiandola a produrre di più.

## Iperparatiroidismo primitivo

È la più frequente patologia delle paratiroidi ed è caratterizzato da un aumento della secrezione di paratormone, che eccede le normali richieste (sangue, osso e bisogno di calcio da parte dell'organismo) e causa ipercalcemia.

Può essere:

- sporadico;
- causato da un adenoma, cioè una proliferazione neoplastica benigna di una delle ghiandole; le ghiandole più frequentemente interessate sono quelle inferiori;
- sostenuto da una iperplasia, che per definizione è una iperplasia di tutte e quattro le ghiandole. Può essere associata a sindromi endocrine multiple, la MEN1 o la MEN2, per cui si dovrà andare a cercare il coinvolgimento anche di altri organi (pancreas, ghiandola pineale, surrene).
- sostenuto, in una piccolissima parte dei casi, da un carcinoma delle paratiroidi, che rispetto alla patologia delle paratiroidi riguarda meno del 2% dei casi. Ad un problema di tipo metabolico si associa anche un problema di tipo oncologico, con problemi come infiltrazione, metastasi, e così via.

Occorre però riuscire ad estrapolare da questo capitolo **cosa fa il patologo nella pratica clinica**.

Il patologo deve cooperare con il team di medici che cerca di capire se quel tipo di patologia è dovuto ad una iperplasia o ad un adenoma delle ghiandole, per cui il radiologo, la RMN, la PET e il chirurgo devono esplorare la loggia del collo dietro alla tiroide. È un'area delicata anatomicamente, bisogna rispettare le strutture nervose, quindi è un lavoro da fare con estrema calma e cautela.

Quando il chirurgo ha identificato delle possibili lesioni che ritiene possano essere paratiroidi, chiede aiuto al patologo in sala operatoria e gli chiede di definire se quello che ha trovato, questa formazione tondeggiante, è di natura paratiroidea. Macroscopicamente non è infatti così facile riconoscerla.

Inoltre si dovrebbe cercare di definire le categorie diagnostiche clinicamente rilevanti, cioè che modificano l'atteggiamento del chirurgo in sala operatoria e che danno un'immagine della malattia, in modo da poterle dare un nome e sapere cosa succede al paziente.

I punti essenziali quindi sono due:



## 1) Identificare la natura paratiroidea.

Si parte dalle manovre mini-invasive, cioè quelle che comportano meno danno possibile alla struttura anatomica del paziente, quindi si cerca la modalità meno invasiva rispetto ad aprire il collo del paziente, per ottenere una diagnosi morfologica basata sull'aspetto citologico in questo caso.

Può l'esame citologico identificare la natura paratiroidea di una formazione del collo in un paziente che abbia o meno iperparatiroidismo? Il paziente, infatti, può anche non avere iperparatiroidismo e il nodulo può essere trovato durante indagini fatte per altri motivi (ecografia del collo, ingrossamento, ecc), si parla quindi di "nodulo clinicamente silente". Oppure si può andare a cercare un nodulo perché il paziente presenta iperparatiroidismo e se ne devono indagare le cause.

L'esame citologico recupera delle cellule che possono non essere singole, ma si aggregano in piccoli lembi o aggregati. Bisogna dare una descrizione di queste cellule.

Sono cellule epiteliali o linfociti? Infatti, un nodulo nel collo può anche essere un linfonodo. Queste sono cellule epiteliali (*mostra immagine slide*), perché:

- si aggregano, non sono disperse, e questa è una caratteristica delle cellule epiteliali. I linfociti, invece, per loro natura sono dispersi;
- il nucleo assomiglia molto a quello di un linfocita, quello che non ci assomiglia è il citoplasma abbondante, a volte chiaro a volte eosinofilo;
- sono cellule di piccola taglia, omogenee tra loro, tutte uguali.

Con queste informazioni, però, non possiamo avere la certezza che siano cellule paratiroidee.

Queste cellule (*mostra un'altra immagine*) hanno le stesse caratteristiche del nucleo, formano dei lembi un po' più grandi in questo caso, ma potrebbero essere anche lembi più piccoli, con citoplasma più o meno rappresentato e anche queste sono cellule epiteliali.

Quali di queste cellule corrispondono a cellule della tiroide o delle paratiroidi? Morfologicamente non è sempre facilissimo distinguerle perché si assomigliano. Per fortuna abbiamo dei marcatori immunofenotipici che consentono di discriminare molto bene le cellule che appartengono alla tiroide da quelle che appartengono alla paratiroide.

Questi marcatori sono degli anticorpi, uno dei quali è il **TTF1** o Thyroid Transcription Factor-1, un fattore di trascrizione presente nelle cellule tiroidee fino dalla loro embriologia.

Una volta si pensava che fosse un marcatore solo della tiroide, ma poi si è visto che è molto utile anche nel polmone: identifica infatti l'adenocarcinoma e il carcinoma a piccole cellule neuroendocrino del polmone ma anche extra-polmonare.

Si vede quindi che i lembi sulla destra (*della slide*) sono intensamente positivi nel nucleo al TTF1, quindi sappiamo che questi aggregati sono tireociti.

Avremmo potuto usare anche la **tireoglobulina**, un altro anticorpo che abbiamo a disposizione.

Sulla sinistra (*della slide*) abbiamo invece positività per la **cromogranina**, un altro marcatore endocrino, che è negativo nella tiroide e positivo nella paratiroide.

Vediamo però che già in questi due aggregati (*due aggregati diversi all'interno della stessa paratiroide, NdR*) sono uno negativo e uno positivo alla cromogranina, quindi c'è una certa variabilità. La cromogranina è una glicoproteina che si posiziona sul granulo delle cellule endocrine che secernono. Quando il granulo si apre fondendosi con la membrana citoplasmatica e il contenuto va nel sangue, parte di questa proteina va nel sangue con l'ormone, infatti possiamo ricercare il livello di cromogranina nel sangue, soprattutto nella patologia neoplastica, perché parte della membrana del granulo viene liberata nel sangue. Può però essere presente o assente: nella paratiroide normale colorata con la cromogranina vediamo alcune aree molto positive, altre assolutamente negative e altre blandamente positive, quindi i marcatori biologici non hanno una distribuzione del tipo "tutto o niente". Alcune cellule poi hanno già degranolato, hanno già emesso il contenuto di ormone, quindi non ne hanno più, lo rifaranno.

Anche la paratiroide normale ha quindi una espressione immunofenotipica variabile, non ci si deve stupire se le cellule che andiamo a testare con la cromogranina ci danno un risultato negativo. In questo caso potrebbe essere un risultato confondente, ma di solito all'immunoistochimica, se abbiamo materiale sufficiente (e in citologia a volte non è così), si fanno sempre dei marcatori contrapposti: cromogranina, che risulta positiva, e TTF1, che risulta negativo. Questi due marcatori messi insieme danno un'informazione migliore.

Quindi dal punto di vista morfologico si possono avere difficoltà a distinguere le cellule paratiroidi dalle tiroidee, ma abbiamo dei marcatori immunofenotipici sufficientemente buoni e robusti per poterlo fare.

Si arriva quindi al passo successivo: se si decide che quella è la patologia, bisogna arrivare poi all'aspetto terapeutico e la terapia in questo caso è l'asportazione della ghiandola o delle ghiandole patologiche. Quindi il chirurgo apre il collo, arriva alla loggia posteriore e la comincia ad esplorare. Quando trova qualcosa che è anomalo, prende quella lesione/quel nodulo/quel tessuto e lo invia al

patologo come esame intra-operatorio per sapere se è paratiroide, nel caso sia paratiroide se è patologica e se è patologica che patologia ha. Questa è la sequenza degli eventi.

Poniamo il caso che il chirurgo abbia trovato questa formazione nodulare (*mostra immagine slide*) e la manda al patologo. Il patologo la mette al microscopio e vede del tessuto bianco, che è tessuto adiposo, e delle piccole isole di cellule addossate le une alle altre, dal colore un po' variabile (alcune eosinofile, altre un po' meno). Questa è una paratiroide, ha gli elementi tipici: cellule paratiroidi, vasi, tessuto adiposo e varie insule al suo interno. La paratiroide è fatta da aree di tessuto adiposo e aree di ghiandola, che possono essere più o meno rappresentate.

Nel caso invece che il chirurgo trovi quest'altro nodulo (*mostra immagine slide*), il patologo la analizza al microscopio e identifica tessuto tiroideo. Anche la tiroide può avere dei lobi o dei noduli che si staccano dalla tiroide principale, che non sono in connessione con la tiroide o hanno un peduncolo piccolissimo non visibile. Quindi se durante un'ecografia di un paziente si vede un nodulo staccato dalla tiroide, potrebbe essere una paratiroide ma anche tiroide.

La volta scorsa abbiamo fatto un accenno sulla qualità e sulla bontà di una tiroidectomia: il chirurgo viene testato dopo una tiroidectomia dal paziente al risveglio, se sorride normalmente o il labbro pende da un lato, se parla normalmente o con una voce da baritono, per vedere se ci sono stati problemi con il nervo ricorrente.

Oppure si valutano i livelli di calcemia dopo l'intervento: il chirurgo infatti deve risparmiare le paratiroidi, ma se la paratiroide si trova sotto la capsula della tiroide (*come nel caso mostrato sulla slide*) non è visibile. Si può trovare sotto la capsula della tiroide perché durante lo sviluppo embrionale una parte della tiroide è insieme alle paratiroidi, quindi normalmente queste strutture si separano, mentre alcune volte rimangono fuse. Il paziente avrà quindi problemi di calcemia dopo l'intervento, ma in questo caso il chirurgo non è colpevole. Quindi nella patologia della tiroide dobbiamo anche specificare dove troviamo le paratiroidi, perché se sono in sede sottocapsulare si sa già che il chirurgo non le può risparmiare.

Vedendo questa ghiandola paratiroidea (*mostra slide*) se ne può apprezzare struttura e dimensione: è normale o patologica? La composizione del tessuto di base è fondamentale, in questo caso è una ghiandola piccola e c'è una commistione di tessuto adiposo e tessuto ghiandolare, ed è assolutamente normale.

Frequentemente capita invece che il nodulo inviato dal chirurgo al patologo sia un linfonodo (capsulato), quindi bisogna continuare a cercare per individuare la paratiroide.

Oppure si può trovare tessuto adiposo, connettivo e una struttura che è timo. Normalmente ci si aspetterebbe di trovarlo più basso, retro sternale, dal giugulo in giù, ma considerando l'embriologia degli organi del collo, sappiamo che timo e ghiandola paratiroidea nascono dalla stessa tasca. In questo caso parte del timo (non tutto) è stato inglobato in questo abbozzo che poi è diventato paratiroide, per cui è rimasto in alto, in loggia paratiroidea.

Altre volte possono arrivare al patologo vasi, tessuto adiposo, nervi, e così via, perché può essere difficile riconoscerli. (*mostra immagine di un prelievo che risulta poi essere nervo*) Il paziente potrebbe avere problemi dopo la rimozione di un segmento di nervo così.

Si possono trovare cisti timiche in loggia tiroidea. Hanno aspetto a palla, sono dei noduli, con un contenuto liquido e un residuo timico.

Si possono trovare anche metastasi del carcinoma papillare della tiroide. Nella slide si vede un linfonodo con metastasi del carcinoma papillare della tiroide, bisogna poi trovare il carcinoma. Una delle manifestazioni cliniche di questo carcinoma è proprio la metastasi ancora prima della lesione, spesso in loggia latero-cervicale o posteriore. Perché possiamo dire con sicurezza che si tratta di carcinoma papillare della tiroide sulla base dell'esame al criostato o dell'esame istologico, non avendo una storia di carcinoma papillare? Perché i nuclei hanno le caratteristiche tipiche (chiarificazione, incisura e quant'altro).

Si vedono dei follicoli, infatti è la variante follicolare del carcinoma papillare, non si fa diagnosi sulla base architetturale ma sulla base delle caratteristiche citologiche.

Si tratta quindi in questo caso di metastasi linfonodale silente e bisogna associare una tiroidectomia, perché non esiste carcinoma della tiroide metastatico senza carcinoma della tiroide, esistono però situazioni in cui è difficile trovarlo: se il focolaio primitivo è andato incontro a calcificazione o sclerosi, si può trovare un'area calcifica, sclerotica, che corrisponde al carcinoma che è regredito ma che prima di regredire ha dato delle metastasi.

Oppure si possono trovare metastasi di carcinomi endocrini, a lenta crescita, per esempio carcinomi di origine polmonare (*come quello nella slide*).

2) Una volta che abbiamo definito che è ghiandola paratiroidea, passiamo al secondo livello, cioè che tipo di patologia ha, con **l'identificazione di entità clinicamente rilevanti**.

È importante sapere di che patologia si tratta, perché la terapia cambia e può cambiare anche la prognosi.

Entità clinicamente rilevanti che si possono diagnosticare:

## **Adenoma**

È una neoplasia benigna che per definizione colpisce una singola ghiandola. Macroscopicamente si presenta come un nodulo rosso-brunastro di solito, ma può anche presentarsi diversamente, tanto che abbiamo bisogno dell'istologia per capire cos'è.

Analizzandolo al microscopio vediamo un nodulo altamente cellulato, si potrebbe quasi scambiare per un linfonodo tanto sono ammassate le cellule.

È un adenoma? Il problema si affronta osservando meglio com'è fatto dentro e soprattutto considerando il punto di vista anatomico-clinico, ovvero si chiede al chirurgo di esplorare la loggia superiore se si è già esplorata quella inferiore e viceversa, e poi la controlaterale, cercando di identificare una seconda ghiandola paratiroidea, anche se è già stata trovata una ghiandola molto grande che probabilmente è l'origine della ipercalcemia e dell'iperparatiroidismo.

Solo quando arriva la seconda ghiandola posso dire che si tratta di un adenoma, perché l'adenoma per definizione colpisce una sola ghiandola e manda in atrofia le altre. Abbiamo bisogno quindi di almeno una, meglio due, ghiandole atrofiche, più piccole del normale e quasi tutte adipocitarie, perché gli ormoni sono in equilibrio omeostatico, per cui se ho una ghiandola che ne produce in eccesso, le altre vanno incontro ad atrofia. Solo così si può dire con sicurezza che si tratta di adenoma, rimuoverlo e chiudere il collo del paziente con la quasi certezza che il suo problema non si ripresenterà in futuro.

L'adenoma ha anche altre caratteristiche, che vanno controllate meglio all'esame definitivo:

- capsula fibrosa, una sottile rima fibrosa che separa l'adenoma dalla porzione di ghiandola periferica che è andata incontro ad atrofia. L'adenoma è una proliferazione neoplastica di una parte della ghiandola che crescendo confina in periferia la ghiandola residua, dalla quale è separata per mezzo di una capsula;
- al suo interno non c'è tessuto adiposo, perché quando una parte della ghiandola comincia crescere in senso neoplastico, estromette il tessuto adiposo che originariamente era compenetrato nella ghiandola stessa.

*Mostra due immagini di due vetrini diversi: Guardando la qualità di queste due immagini, si vede che non sono comparabili tra loro.*

Uno è un esame istologico definitivo, quando il tessuto è stato fissato in formalina, incluso in paraffina, tagliato, colorato e quant'altro.

L'altro invece è un tessuto che è stato congelato con azoto liquido (-170°C), trasformato in un pezzo di ghiaccio, si taglia, si colora e in 5 minuti si ha l'immagine. Quest'ultima sarà un'immagine meno raffinata, ma quello che interessa è vedere che ci sia la capsula, che la proliferazione sia molto cellulata, che al suo interno non abbia tessuto adiposo e che in periferia si veda una piccola rima di tessuto atrofico e adiposo. Questa rima atrofica è piccola e solo da una parte, non si trova tutto attorno. Questi sono gli elementi importanti per la diagnosi di adenoma, in seguito alla quale il chirurgo non deve esplorare nient'altro e il paziente ha risolto il suo problema.

Analizzare le cellule che stanno nel nodulo può aiutare a fare diagnosi di adenoma o iperplasia? No, perché anche l'adenoma può essere formato da due tipi di cellule, le principali e le ossifile. Anche se si potrebbe pensare che essendo una neoplasia sia formata solo da un tipo di cellula, in realtà non è così.

Le ghiandole endocrine possono presentare alcune anomalie citologiche: nell'immagine proiettata ci sono degli aggregati in cui si possono vedere delle cellule molto brutte, che sono 4-5 o 10 volte più grandi rispetto alle più piccole. Ma le ghiandole endocrine presentano spesso questo aumento di volume del nucleo, senza che questo implichi una trasformazione neoplastica. I nuclei possono essere ipercromici, possono avere una anisomacrocariosi, cioè nuclei di volume diverso, senza implicare che si tratti di un carcinoma. Le mitosi, sia in citologia che al criostato, sono assenti.

*Slide:* Questo tessuto sembra tiroide, e anche se si trova in sede extra tiroidea sappiamo che possono esistere noduli tiroidei separati dalla tiroide.

Questa è una situazione che crea problematiche al criostato, perché in realtà è una paratiroide che ha un aspetto follicolare. Il contenuto di questi piccoli aggregati della paratiroide, che di solito sono solidi, possono diventare cistici e contenere un materiale eosinofilo che si può scambiare con tireoglobulina. Il problema non si può risolvere sempre, ma l'importante è sapere che una ghiandola paratiroidea, in una piccola percentuale di casi, si può presentare come tiroide, quindi si andranno a cercare altri elementi che le contraddistinguono (*dei quali non parleremo*). È utile sapere che la patologia della paratiroide, quindi, in alcuni casi si può estrinsecare formando dei follicoli che possono essere del tutto simili ai follicoli della tiroide. All'immunoistochimica, questi saranno TTF1 – negativi, positivi alla cromogranina.

*Mostra una slide che confronta un follicolo paratiroideo con uno tiroideo:* non c'è molta differenza, però si possono usare i marcatori, come il TTF1 e la **parvalbumina**, altro marcatore positivo nelle paratiroidi.

## Iperplasia

Per definizione, l'iperplasia implica il coinvolgimento di più ghiandole, in modo più o meno sincrono. È chiaro che se si trovano quattro ghiandole contemporaneamente ingrandite, che probabilmente si saranno viste anche all'ecografia, è facile da identificare, il quadro è chiaramente iperplastico perché coinvolge più ghiandole.

Il chirurgo asporta un primo nodulo e vuole sapere se è paratiroide. Se è paratiroide, ne porta via un'altra, che deve essere parimenti patologica. Il problema è che non sempre sono tutte iperplastiche nel momento in cui le andiamo a guardare, la patologia può avere anche uno sviluppo asincrono, soprattutto macroscopicamente.

A volte l'iperplasia coinvolge solo due ghiandole, per cui si pone il problema: è un doppio adenoma o una iperplasia a due ghiandole? In alcuni casi è difficile saperlo, ma nella maggioranza dei casi si tratta di iperplasia.

Con una sola ghiandola non possiamo definire se si tratta di adenoma o iperplasia, abbiamo bisogno di un'altra ghiandola e il chirurgo ce la manda. Le altre ghiandole magari non sono grandi tanto quanto la prima, ma l'importante è verificare che non siano atrofiche, cioè piccolissime da vedere e di fatto costituite solo da tessuto adiposo.

Andiamo poi a vedere al microscopio come sono fatte queste ghiandole:

- non vediamo capsula;
- il tessuto vicino ai noduli non è atrofico, tra i noduli vediamo parenchima normale; quindi aspetto multinodulare dentro al nodulo;
- ogni singolo nodulo presenta al suo interno tessuto adiposo, quindi vuol dire che non è stato in grado di estrometterlo, vuol dire che non è clonale.

Tutti questi elementi ci consentono di dire che si tratta di noduli iperplastici, non adenomatosi.

L'iperplasia può avere aspetti variabili: noduli solidi, cistici o quasi normali.

I nuclei possono essere principali o secondari, non ci sono mitosi o quant'altro.

Quindi il chirurgo deve andare ad esplorare la loggia controlaterale, e dopo aver portato via tre paratiroidi, alla quarta deve decidere cosa fare:

- può asportarla tutta e impiantare un frammento della ghiandola sul braccio in modo che attecchisca e produca quella quantità di paratormone sufficiente al paziente;
- oppure ne porta via i 7 ottavi (a seconda delle tecniche chirurgiche) e ne lascia in sede una piccola parte che dovrebbe produrre la quantità di ormone sufficiente per il paziente.

Si parla di entità “ clinicamente rilevanti per la terapia e la prognosi ”: “ terapia ” nel senso che il chirurgo le deve asportare tutte tranne una piccola parte, “ prognosi ” nel senso che il paziente non dovrebbe avere più nulla. Se il chirurgo non va ad esplorare la loggia controlaterale, di sicuro il paziente tra qualche mese o qualche anno avrà di nuovo l’ipercalcemia; oppure, se chiamiamo adenoma una lesione che è iperplastica, il paziente non sarà guarito, perché con il tempo anche le altre ghiandole andranno incontro ad iperplasia.

## **Carcinoma**

Il carcinoma delle paratiroidi ha dimensioni di solito più grandi, raggiunge mediamente i 3 cm, ma può raggiungere anche i 5-6 cm.

Il peso è importante, pesa di più rispetto ad un adenoma.

Un elemento importante per definire un carcinoma delle paratiroidi è la sua capacità di infiltrazione, cioè deve dare prova di essere una neoplasia infiltrando i tessuti circostanti.

Tra i tessuti circostanti più prossimi c’è il tessuto tiroideo.

Le atipie possono essere utili o no, perché (come detto prima) anche nella ghiandola normale si possono trovare nuclei più grandi.

Le mitosi invece sono importanti: l’adenoma è molto raramente in mitosi, nell’iperplasia la mitosi non si vede mai, nel carcinoma invece ci sono mitosi e sono anche atipiche.

Assieme all’attività di mitosi c’è anche necrosi, perché questa neoplasia prolifera così rapidamente che non riesce a trovare il sostentamento sufficiente per mantenersi vitale. Si parla di “necrosi tumorale”.

Quindi la necrosi e le mitosi sono i due parametri importanti per definire una proliferazione sospetta o neoplastica.



Il carcinoma delle paratiroidi presenta frequentemente invasioni vascolari, di tipo sia linfatico che venoso.

Un altro elemento utile, soprattutto quando lo vediamo al criostato, è che questa ghiandola di dimensioni così aumentate presenta delle grossolane bande fibrotiche: si vedono quindi noduli di proliferazione con bande sclerotiche.

Occorre tenere presente che questi noduli nella ghiandola normale o iperplastica sono separati da tessuto adiposo, mentre in questo caso non si trova tessuto adiposo e al suo posto si vedono bande sclerotiche.

Quindi, già guardando il campione al criostato (che non ha una definizione così elevata), solamente vedendo queste bande sclerotiche ci si può orientare verso un carcinoma delle paratiroidi, perché è un elemento caratteristico e costitutivo che non si trova nell'adenoma né nell'iperplasia.

Queste sono quindi le caratteristiche del carcinoma delle paratiroidi:

- dimensioni più grandi;
- infiltrazione dei tessuti circostanti;
- atipie, mitosi, necrosi;
- invasioni vascolari;
- bande sclerotiche.

Questo può essere utile all'esame intraoperatorio, quando il chirurgo ci manda il nodulo.

Il nodulo può essere anche in una fase precoce, può non avere ancora dato infiltrazione dei tessuti o posso non vedere le invasioni vascolari. Infatti, l'esame al criostato è fatto su sezioni, mentre l'esame definitivo è fatto su tutto il materiale che il chirurgo manda, quindi le invasioni vascolari le devo andare a cercare perché non è detto che siano presenti nella sezione che guardo al criostato.

Posso avere mitosi, necrosi e non vedere invece invasioni vascolari, oppure posso riferirmi solo alla presenza delle bande sclerotiche. Quindi, il quadro completo lo posso avere solo all'esame definitivo, mentre all'esame intraoperatorio mi baso sugli elementi che trovo.

Abbiamo fatto quindi il panorama delle lesioni delle paratiroidi che più frequentemente incontriamo in clinica, analizzando anche quella che è la cooperazione del patologo nella definizione delle entità clinicamente rilevanti.

*Il professore mostra alcune immagini di vetrini.*

1° caso: paratiroide ingrossata. Non posso ancora fare diagnosi, devo chiedere al chirurgo che mi mandi anche le altre ghiandole. Alla fine risultano quattro paratiroidi tutte di dimensioni aumentate.

Diagnosi di iperplasia, che avremmo potuto fare anche alla seconda ghiandola: al 99% si tratta di iperplasia, mentre nell'1% dei casi si tratta di adenoma duplice. Nel dubbio, occorre esplorare tutte le altre logge fino a portarle via tutte.

In questo caso è una diagnosi utile con risvolto terapeutico, perché tirandole via tutte risolvo il problema.

2° caso: il primo nodulo risulta essere una ghiandola ingrossata, per fare diagnosi ho bisogno quindi di un'altra ghiandola. Il secondo nodulo che viene mandato però è tessuto tiroideo, bisogna cercare ancora. Arriva poi un'altra ghiandola paratiroidea, più piccola della prima che però non è atrofica (atrofica significa tessuto adiposo con dentro una piccolissima componente di ghiandola paratiroidea): si tratta di una iperplasia che si è sviluppata in modo diverso tra una ghiandola e l'altra.

Si poteva anche presupporre che la prima ghiandola fosse un adenoma, perché aveva caratteristiche morfologiche e macroscopiche che potevano corrispondere ad un adenoma, ma non abbiamo atrofia delle altre ghiandole quindi non si tratta di adenoma.

Si parla di "iperplasia adenomatosa": c'è una variabilità marcata tra una ghiandola e l'altra, tanto che una sembra predominante sulle altre, ma non è così. Se le altre ghiandole si lasciassero dove sono, nel giro di qualche mese o qualche anno diventerebbero iperplastiche anch'esse e il paziente ricomincerebbe ad avere gli stessi problemi.

3° caso: paratiroide di dimensione cospicua, non c'è tessuto adiposo. Arriva la seconda ghiandola ed è più piccola, sembra atrofica. Per avere la certezza ce ne vorrebbero almeno due atrofiche, perché si potrebbe trattare di un caso di iperplasia asincrona.

A questo punto posso già dire che probabilmente si tratta di un adenoma, ma per avere la conferma devo guardare meglio al microscopio la seconda ghiandola per stabilire che sia davvero atrofica e devo guardare meglio la prima ghiandola per stabilire che sia adenomatosa.

Cosa devo cercare per stabilire che si tratta di un adenoma? Devo cercare la capsula, la mancanza del tessuto adiposo e una rima di tessuto atrofico intorno.

Per avere la certezza chiediamo al chirurgo un'altra ghiandola, ma il nodulo che arriva al patologo risulta essere tessuto tiroideo.

Quindi un paziente che entra in sala operatoria per l'indagine di un iperparatiroidismo può stare in sala anche per 3-4 ore: bisogna aprire, cercare le ghiandole, mandarle al patologo che deve fare il criostato, aspettare una risposta, esplorare anche le altre logge, e così via.

Chiediamo quindi al chirurgo di cercare ancora, ma non trova nient'altro. Possiamo quindi supporre che le altre ghiandole siano così atrofiche che il chirurgo non riesce nemmeno a trovarle. Possiamo quindi fare diagnosi di adenoma delle paratiroidi.

Questo è quindi l'iter che noi (*patologi, NdR*) abbiamo messo appunto con chirurghi, endoscopisti e così via, per arrivare alla definizione di entità clinicamente rilevanti (iperplasia, adenoma e carcinoma) e come ci si arriva passo a passo durante l'intervento chirurgico.

È una buona idea mandare le altre ghiandole nell'esame definitivo? No, perché magari il secondo nodulo risulta essere tiroide, poi magari un linfonodo, e poi timo. Dobbiamo sapere subito come sono le altre ghiandole.

*Domanda di uno studente: se c'è un adenoma ad uno stadio molto iniziale, c'è comunque una atrofia marcata delle altre ghiandole o serve del tempo perché si sviluppi l'atrofia e quindi posso scambiare per una iperplasia? Ha delle caratteristiche distintive di per sé?*

*Risposta: forse. Le malattie si riconoscono quando arrivano alla fase di sviluppo, finché si stanno formando c'è un limite oggettivo, posso rispondere "sì" se trovo una bella capsula oppure se non trovo tessuto adiposo, ma manca l'atrofia completa quindi si starà a vedere cosa succede.*

*Domanda di uno studente: per la diagnosi di carcinoma, mi baso solo su un reperto?*

*Risposta: sì, perché le caratteristiche del carcinoma sono tipiche solo di quella lesione.*

---

## **Lezione di Anatomia patologica II del 31/3/2014 (1)**

---

*Sbobbinateur: Ligorio Francesca. Revisore: Barbieri Beatrice.*

*Argomento: Neoplasia renale.*

*Professore: .*

Anatomia Patologica II 31.03.2014

Argomento: Patologia neoplastica del rene.

Professor Martignoni

Sbobinatore: Ligorio Francesca

Revisore: Barbieri Beatrice

La patologia neoplastica del rene ha fundamentalmente due elementi che la caratterizzano e che la rendono peculiare:

1) **anomalie genetiche** responsabili del cancro: il carcinoma renale, tra i tumori solidi è stato uno di quelli per cui per primi si è potuta identificare una serie di neoplasie specifiche che avessero anche una corrispondenza dal punto di vista dell'analisi genetica.

Quindi potremmo dire che i tumori renali sono degli istotipi genetici, ne senso che, accanto al dato delle caratteristiche morfologiche, anche le caratteristiche citogenetiche e di biologia molecolare sono degli elementi che corrispondono ad un determinato istotipo, che corrisponde a sua volta ad un determinato cariotipo.

2. negli ultimi 5-6 anni **alla terapia chirurgica** (che è sempre stata e che è la principale terapia alla quale le diverse neoplasie renali possono andare incontro) **si sono aggiunti una serie di farmaci, che fino a poco tempo prima, per questo tipo di neoplasie, definite “orfane”, non avevano alcuna possibilità di essere utilizzati.**

Con un carcinoma ad alto indice replicativo le comuni chemioterapie, che vanno ad agire sul ciclo cellulare, hanno una qualche efficacia; il carcinoma renale invece ha un indice replicativo tendenzialmente basso e quindi non si aveva alcun tipo di vantaggio con le comuni chemioterapie (focalizzate sull'aggressione del ciclo cellulare).

Oggi con una serie di farmaci, che sono per la stragrande maggioranza **farmaci antiangiogenetici**, si cominciano a vedere dei risultati, persino nei confronti dei pazienti che, oltre ad avere un carcinoma renale in sede hanno già al momento della diagnosi, delle metastasi a distanza.

E' opportuno fare una considerazione: da un punto di vista epidemiologico non stiamo parlando del carcinoma della prostata o del carcinoma della mammella (questi rappresentano circa 1/3 dei carcinomi che possono insorgere nell'uno o nell'altro sesso); non stiamo nemmeno parlando del carcinoma del polmone, che coinvolge il 15-20% della popolazione che va in contro ad una patologia neoplastica.

Stiamo parlando circa del **4% dei tumori maligni** del maschio e **2-3% nella femmina**, quindi un numero piuttosto limitato.

Da un punto di vista della **mortalità** il carcinoma renale rappresenta circa il **3% delle cause di morte per patologia neoplastica** nella popolazione generale.

Fino a qualche tempo fa non era molto diffuso l'utilizzo dell'ecografia nella pratica clinica, quindi i tumori che potevano essere identificati nell'ambito della regione addominale o del retroperitoneo non potevano essere visti e venivano ricercati solo in caso di presenza di una sintomatologia. Nella fattispecie per quanto riguarda il carcinoma renale la sintomatologia doveva essere nella maggior parte dei casi piuttosto eclatante: si parlava di una **triade sintomatologica** di questo tumore: **1.ematuria 2. dolore addominale, 3. massa palpabile**.

Perché questa triade si manifesti è necessario che il tumore sia di dimensioni molto grandi (fase già avanzata).

20-30 anni fa: tumori molto voluminosi che davano origine a questa sintomatologia correlata ad un effetto massa a livello del parenchima renale.

I tumori che non danno sintomatologia e vengono identificati incidentalmente tramite introduzione sempre maggiore nella pratica clinica dell'ecografia, sono diventati il 60% contro il 40% di quelli che danno una sintomatologia.

Si sono cominciate ad identificare una serie di tumori di dimensioni sempre più piccole: attorno ai 4 cm e anche meno. Questo ha avuto un grande impatto sulla realtà della terapia chirurgica di questo tipo di tumore.

Quindi il primo dato che dovete tener presente è che l'ecografia (e talvolta la TC) è il primo mezzo con cui vengono identificati dei tumori a livello del parenchima renale.

I tumori renali che vengono identificati sono quelli che in qualche modo modificano il profilo del rene stesso: se abbiamo un **tumore corticale** nella stragrande maggioranza dei casi, anche se di pochi cm, modifica il profilo del rene. Il tumore renale spesso ha un'ecogenicità e delle caratteristiche molto simili a quelle del parenchima renale circostante.

Se avete un tumore con le stesse caratteristiche che insorge non nella corticale ma nelle colonne di Bertin (quella parte di parenchima localizzata tra le piramidi), a parità di diametro, sarà molto meno facilmente identificato dall'ecografista.

Nel rene ci sono dei tumori solidi, ma ci sono anche dei **tumori cistici**. Non è infrequente che anche il carcinoma renale che conosciamo come **carcinoma a cellule chiare** (70% dei carcinomi renale) presenti delle zone cistiche. Oltre a identificare la lesione il radiologo deve quindi occuparsi

dell'identificazione delle lesioni cistiche che possono essere preoccupanti e quindi che devono essere sottoposte ad una terapia di tipo chirurgico.

Chiaramente esistono le cisti semplici del rene, che sono un evento frequente, e non devono andare incontro ad alcun tipo di terapia.

La tipizzazione delle cisti spetta al patologo (e non al radiologo: tutti gli studi atti a voler dimostrare che si potesse dire con la radiologia, ad esempio, "questo è un carcinoma a cellule chiare" sono falliti).

Tenete presente che, oltre all'ecografia e alla TC del rene, ci sono anche altre metodiche importanti atte a vedere se il tumore ha già metastatizzato: TC toracica atta a vedere se ci sono metastasi polmonari e scintigrafia ossea per le metastasi ossee. Queste (**osso e polmone**) sono le sedi di elezione per la metastasi del carcinoma renale.

I 4 cm sono importanti: se da una parte non si è fermata la ricerca della biologia e della patologia per comprendere il carcinoma renale, nel tentativo di trovare dei mezzi alternativi alla chirurgia quando il tumore era già metastatico, dall'altra non si è fermata l'attività di progresso nella modalità di **approccio chirurgico** a questo tipo di patologia.

Precedentemente (fino agli anni '80) il trattamento era la nefrectomia totale: si asportava il rene, il tessuto adiposo perirenale e la fascia di Gerota. Era un intervento difficile (in sede retroperitoneale). I tumori identificati erano generalmente grandi, ma anche in caso di tumori più piccoli l'approccio era lo stesso.

Con l'avvento di laparoscopia e della robotica, alternative alla chirurgia open, non si fanno più nefrectomie totali ma nefrectomie parziali o addirittura enucleosezioni. Sono le lesioni più piccole e quelle localizzate in periferia ad essere le lesioni più accessibili a questo tipo di interventi, che hanno la caratteristica di essere più veloci, con meno perdita di sangue e di avere la possibilità che i pazienti vengano dimessi più rapidamente e posizionati in posizione eretta con maggiore velocità.

Alla base di queste tecniche chirurgiche sta l'identificazione più precoce e la maggior consapevolezza delle caratteristiche biologiche del tumore che stiamo cercando.

**Stadiazione** del tumore: fotografare il livello di diffusione di quella neoplasia in un determinato momento in quel determinato paziente.

Categorie: riguardano il T (tumore principale), N (eventuali localizzazioni metastatiche linfonodi, M (localizzazioni a distanza; nel rene in particolare riguardano polmone ed osso).

Chiaramente questo concetto non è statico: tale classificazione negli anni si evolve; tante volte il TNM è influenzato dalla terapia chirurgica.

Ad esempio oggi T1 viene considerato (*incomprensibile*) di 4cm, che è considerato dagli urologi il limite massimo in cui tentare un intervento di enucleosezione.

Enucleoresezione: questo (*riferimento ad un'immagine, ndr*) è il tipo di pezzo operatorio: una sfera. Il tumore è tolto per via open, togliendo la lesione e una piccola rima di parenchima renale, che è di fatto il margine di exeresi; questo è un intervento che può essere eseguito anche o per via laparoscopica o per via robotica.

Quando si esaminano i pezzi operatori da nefrectomia totale (6 interventi su 10 sono di enucleoresezione, 4 su 10 di nefrectomia totale), vedete come il patologo debba andare a vedere l'estensione della neoplasia, e se c'è o meno un'estensione nel tessuto adiposo perirenale. Quindi distinguere subito se il tumore è confinato al rene o se coinvolge anche il **tessuto adiposo perirenale**, o il **tessuto adiposo del seno renale** o se c'è **invasione della vena renale**.

Si distinguono due grandi categorie: i tumori che sono confinati al rene e quelli cosiddetti **localmente avanzati**.

Un tumore localmente avanzato (**T3 a e b**) è un tumore che in qualche modo è uscito dal rene, ma al momento della diagnosi non ha una metastasi a distanza e non ha coinvolto organi limitrofi tra cui anche il surrene (anche il surrene rientra nel T4, cioè quando coinvolge un organo limitrofo. E' stato proprio il dato sulla sopravvivenza dei tumori che coinvolgevano solo il tessuto perirenale e quelli invece che coinvolgevano il surrene a portare alla necessità di distinguere il primo caso (T3) dal secondo (T4)).

Cosa deve fare il patologo?

Di fronte a un pezzo operatorio di nefrectomia deve quindi

-Identificare il tumore

-Localizzazione

-Dimensioni

-Vedere se è localizzato al rene oppure se sono coinvolte le strutture circostanti viste prima.

Quest'ultima può essere una cosa macroscopicamente visibile (e da qui la necessità di uno studio macroscopico dettagliato dei pezzi operatori); altre volte il coinvolgimento è identificabile solo attraverso la microscopia: quindi (novità degli anni 2000) è necessario uno studio dettagliato microscopico dell'area del seno renale, al fine di vedere se in queste strutture vascolari, che possono essere dotate o meno di parete muscolare, ci sono o meno coinvolgimenti.

Un dato importante è il **diametro**. Questo (*immagine, ndr*) è un tumore intraparenchimale, sicuramente non ha nulla a che vedere con il grasso perirenale o quello del seno renale, ma è un tumore che ha una rilevanza dal punto di vista del diametro.

Questione complicata è dove piazzare il cut-off .

Questo è un'altro tumore renale (*immagine*): questi quadratini sottolineano il fatto che il patologo di fronte a queste grosse neoplasie (che oggi, pur essendo molto diminuite, rappresentano il 40% delle diagnosi) si deve ingegnare nel cercare, sulla base di una serie di informazioni che ora andiamo a vedere, di fare un campionamento efficiente al fine di poter formulare una serie di parametri prognostici che sono di fondamentale importanza. Il TNM, lo staging, è fondamentale per poter dare una prognosi a quel paziente, ma è altrettanto vero che esistono una serie di variabili prognostiche microscopiche indipendenti. Queste sono numerate qui:

-il **grading** resta una variabile indipendente;

-la presenza o meno di **necrosi** (quando ci insegnavano a fare il campionamento delle neoplasie ci dicevano di evitare la necrosi, perché era inutile andare a fare preparati citologici in quella sede. La necrosi è sempre stata in molti tumori poco valutata come parametro prognostico, anche perché essendo i nostri studi spesso retrospettivi, quindi basati sull'analisi di materiale d'archivio, risultava che noi non sapevamo se ci fosse o non ci fosse la necrosi. Era verosimile che essendo grande la massa la necrosi ci fosse o non era documentata a livello dei preparati istologici fatti magari 10 anni prima. Questo ve lo dico perché oggi invece la documentazione sia macroscopica che microscopica della necrosi è un dato importante: è un parametro prognostico indipendente da staging e grading e dall'ultimo punto (*si riferisce all'ultimo punto dell'elenco, ndr*))

-la **trasformazione sarcomatoide**: il carcinoma renale, che è un tumore di tipo epiteliale (ma di origine mesodermica) va incontro, quando la sua progressione tumorale diventa via via più marcata, ad una trasformazione morfologica tale da essere simile ad un sarcoma. Nella maggior parte dei casi è simile ad un sarcoma a cellule fusate.

Uno dei doveri del patologo è di andare a valutare attentamente l'interfaccia tra il tumore renale e il ilo.

Tutti i tumori che vi ho fatto vedere sono **gialli/brunastri**. Il bruno sta per l'emorragia (tumore altamente vascolarizzato) e il giallo sta nel fatto che è un tumore in cui le cellule chiare, che rappresentano la stragrande maggioranza degli istotipi del carcinoma renale, sono chiare perché ricche in lipidi e glicogeno. Quindi è giallo come il surrene (metabolismo lipidico) e il fatto che sia giallo come il surrene è stato anche la causa del fatto che in tempi storici *Grabiz* (??) colui che per primo ha descritto il tumore renale, lo aveva descritto come un tumore di pertinenza non del parenchima renale quanto di pertinenza di residui embriologici del surrene. E infatti lo chiamò ipernefroma.



(Slide) Vedete come il coinvolgimento del grasso del seno renale è peggio che il solo coinvolgimento del tessuto adiposo perirenale: questa è la curva di sopravvivenza, e vedete come quella del coinvolgimento del seno renale vada giù molto più a picco rispetto all'altra. Quindi avere un tumore T3a (coinvolgimento solo del grasso perirenale) è prognosticamente meglio di un tumore con coinvolgimento del seno renale.

Sull'importanza della via escretrice, cioè sull'importanza di un coinvolgimento da parte del carcinoma renale della **pelvi** renale si discute: è sicuramente questa la causa della sintomatologia ematurica; ad oggi però non ha alcuna valenza dal punto di vista prognostico.

Così come poco ruolo sembrano avere i **linfonodi**: avere un tumore che ha delle metastasi nei linfonodi è peggio che avere un tumore che non ce le ha, ma, bisogna ricordare che di fatto l'estensione verso l'esterno (non quella per continuità nel grasso perirenale e grasso del seno renale, ma quella a distanza) avviene prevalentemente per **via ematogena** attraverso la vena renale. Per questo andiamo a vedere se essa è coinvolta: se lo è, anche se sono assenti le metastasi a distanza, ci dobbiamo attendere con maggior probabilità che questo sia un tumore in cui successivamente compariranno delle metastasi.

Non è che non possa coinvolgere i vasi linfatici, ma questa è un'evenienza rara. Quindi di fatto ad oggi, non c'è indicazione a fare una linfoadenectomia da un punto di vista prognostico e terapeutico nell'ambito di un carcinoma renale. Ad oggi si tolgono solo i linfonodi aumentati a livello dell'ilo renale perché quelli si ipotizza possano essere metastatici. Il tumore renale preferisce la diffusione per via ematogena piuttosto che per via linfatica.

**Quindi le caratteristiche che il patologo deve valutare sono: grading, necrosi e trasformazione sarcomatoide.**

Questo sarebbe tutto semplice se parlassimo di un unico istotipo, cioè se i carcinoma renale fosse un unico tumore. In realtà esistono tanti tumori diversi.

Voi dovrete conoscere sono gli istotipi più frequenti. Dovrete ricordare che esistono dei tumori benigni, tra cui il principale è l'**oncocitoma**, e ricordare che esistono dei tumori maligni, dove il più frequente è il **carcinoma a cellule chiare** renali noto anche come carcinoma a cellule chiare di tipo comune o convenzionale; il **carcinoma papillare**, il **carcinoma cromofobo**, il **carcinoma dei dotti collettori**.

Poi esiste il quinto gruppo dei **carcinomi inclassificabili**. Il mestiere del patologo è anche quello di formulare queste classificazioni al fine di poter collocare le diverse neoplasie una volta che sono state identificate come delle entità clinico-patologiche che hanno dei comportamenti biologici e prognostici diversi. Il fatto di avere anche sempre la categoria degli inclassificabili fa sì che noi patologi non mettiamo per forza nelle prime quattro categorie un carcinoma renale: se ad oggi le nostre conoscenze sono di questi quattro e abbiamo un tumore che non ha le caratteristiche di nessuno dove lo si classifica?

La tendenza sarebbe di spingere questo tumore in una delle altre categorie. Oggi sappiamo che esistono almeno 18 istotipi di carcinoma renale (che mi guardo bene dal descrivervi).

L'utilizzo delle categorie di tumori inclassificabili ha come valenza il fatto che per ora mettiamo in questo basket indistinto un dato tumore renale ma poi magari la rivalutazione di questi tumori inclassificabili consente l'identificazione di categorie più piccole ma omogenee, che hanno una frequenza minore rispetto agli altri ma che hanno una valenza. In questo modo quel singolo paziente con quella singola patologia può di avere una prognosi ed eventualmente una terapia idonea.

(Slide) Per tanto tempo c'è stata una dicotomia tra classificazioni che venivano seguite in Nord America, spesso definite dall'Armed Forces Institute of Pathology, rispetto a quelle dell'OMS, che era molto più filoeuropea. Invece oggi possiamo dire che c'è una completa sovrapposizione tra i due tipi di classificazione. Anche questo è opportuno che lo si sappia. L'unificazione consente di poter paragonare casistiche ed esperienze.

(Slide) La classificazione è più evoluta, questi sono i tumori più frequenti: carcinoma a cellule chiare, carcinoma papillare, carcinoma cromofobo e sono biologicamente distinti.

1. **Il carcinoma a cellule chiare** rappresenta il 60-70% di tutti i carcinomi renali; è giallo perché le cellule sono piene di lipidi e di glicogeno. La caratteristica di questi tumori è, oltre di essere costituiti da aggregati di cellule chiare, il fine network capillare che circonda gli aggregati di cellule neoplastiche. Questo è alla base della terapia antiangiogenetica che si può attuare nei confronti delle metastasi.

Oggi si sa, da studi degli anni 90 dove si mettevano in coltura questi tumori, che l'alterazione genetica (conosciuta mediante citogenetica, che consiste nel prendere alcune di queste cellule, metterle in coltura, farle crescere, e fare una valutazione osservando i cromosomi) era una **perdita costante del braccio corto del cromosoma 3**. In quella sede è localizzato un gene chiamato **Von Hippel Lindau gene (VHL)**, responsabile della sindrome Von Hippel Lindau, nella quale accanto ad una maggiore frequenza di carcinomi renali, ci sono altri tipi di tumori: feocromocitomi, emangioblastomi cerebellari ecc. questo gene è responsabile del carcinoma renale: non solo quello nel contesto di una sindrome genetica, ma anche di quelli sporadici, che non hanno nulla a che fare con la sindrome di Von Hippel Lindau, che non hanno cioè la germ line mutation, cioè una mutazione in tutte le cellule, ma ce l'hanno solo nelle cellule del carcinoma. Si è visto come questo tumore ha nel 90% dei casi questa mutazione.

Inoltre, in quelli in cui non si vede la mutazione, nella stragrande maggioranza dei casi il gene è comunque silenziato dalla metilazione.

Quindi l'alterazione di questo gene è la causa di questo carcinoma.

**2. Carcinoma papillare (15%).** E' stato caratterizzato negli anni '80. Ha come caratteristica genetica una **trisomia**, in particolare riguardante i **cromosomi 7 e 17**.

Qui vi ho fatto vedere un'immagine FISH: tutte le alterazioni cromosomiche che una volta potevano essere identificate esclusivamente con la citogenetica (prendendo un frammento, mettendolo in coltura, sperando che crescesse, ne cresceva uno su due, e vedendo se c'era o meno la perdita in quel determinato tumore), oggi si possono valutare direttamente sulle sezioni fissate in formalina e incluse in paraffina (così come si fa una colorazione ematossilina e eosina), usando una sonda messa in evidenza mediante fluorescenza (metodica di ibridazione in situ). Abbiamo la possibilità di andare a valutare caratteristiche genetiche macroscopiche, ad esempio le trisomie, grazie a questo tipo di metodica.

Il tumore papillare fa delle papille e ha alcune caratteristiche morfologiche.

1. **Carcinoma cromofobo**; tra tutti i tumori epiteliali è un po' particolare: mediamente i tumori (come ad esempio il carcinoma papillare fa) aumentano il numero dei cromosomi presenti nelle singole cellule neoplastiche. Questo per qualche motivo (oggi un po' più compreso ma non entriamo nei dettagli) ha una caratteristica particolarissima: ha meno cromosomi della cellula normale. Ha **monosomie dei cromosomi 1, 2, 6, 10, 17**.

L'importante è che comprendiate perché sono istotipi genetici: perché hanno una morfologia particolare, che ha alla base una citogenetica particolare, che ha alla base delle caratteristiche molecolari più fini particolari.

A questo corrisponde un'altra cosa: fino a non molto tempo fa **l'immunoistochimica** nel carcinoma renale aveva un significato relativo, perché molti tumori venivano messi nel "calderone" dei tumori inclassificabili (se metto nello stesso cestino diversi tumori e poi provo su di esse una serie di anticorpi ne emerge una gran confusione). In realtà se si separano i diversi tipi di tumore ci sono delle differenze immunoistochimiche. Il carcinoma a cellule chiare, rispetto al carcinoma papillare, o al carcinoma cromofobo, o rispetto all'oncocitoma (tumore benigno) esprimono proteine distinte. Si sono perciò fatti dei pannelli ed oggi l'immunoistochimica è un metodo utile per fare diagnosi.

Nella diagnosi differenziale di questi tumori sono utili sia la morfologia sia l'immunoistochimica che la FISH (senza dover utilizzare metodi di citogenetica, su preparati a fresco, pur ottenendo gli stessi risultati).

E' importante distinguere questi tumori perché *[tra i parametri prognostici rientrano]* grading, necrosi, trasformazione sarcomatoide, ma mentre ad esempio, il grading ha valore per il carcinoma a cellule chiare e per il carcinoma papillare, non ha valore per il carcinoma cromofobo.

La necrosi ha valore per il carcinoma a cellule chiare, e per il carcinoma cromofobo, ma non per il carcinoma papillare.

Quindi capiamo come sia importante distinguere gli uni dagli altri: **i parametri prognostici che noi utilizziamo non valgono per tutti gli istotipi, ma solo per alcuni di essi**. Sarebbe un errore non definirli in partenza.

La trasformazione sarcomatoide vale come parametro prognostico per tutti gli istotipi.

Quindi il ruolo diagnostico del patologo è anche la definizione dell'istotipo.

Come si attribuisce il *grading*? Metodo secondo Fuhrman. Per la verità è stato superato dall'International Society of Urologic Pathology (ISUP) qualche mese fa, ma non cambia molto.

Il carcinoma renale non è come il cancro della prostata, in cui quanto più fa ghiandola, tanto più il Gleason (*Gleason Grading System, score prognostico del carcinoma della prostata, ndr*) è basso, o tanto più è solido e tanto più fa meno ghiandole, tanto più il Gleason è alto. O come l'adenocarcinoma del colon, che è ben differenziato se fa molte ghiandole, e scarsamente differenziato se fa poche ghiandole e si aggrega in trabecole solide.

Nel carcinoma renale non è importante se si aggrega formando acini o trabecole: si vanno a vedere le **caratteristiche del nucleo** delle cellule neoplastiche e in particolare si va a vedere **con quanta facilità si vede o meno il nucleolo** (cioè quanto più lo vedo anche a ingrandimento piccolo). Nel classico Fuhrman in realtà si valutavano dimensioni, forma e nucleolo. Oggi il Fuhrman è stato recentemente superato e si è deciso di guardare solo a che ingrandimento si vedeva il nucleolo. Non lo vedo: basso grado. Lo vedo: alto grado. Esistono 4 gradi, da 1 a 4.

Il concetto è che le modalità per dare un grading sono variabili da neoplasia a neoplasia.

*(Riferimento a una serie di immagini, ndr)*

Questo è per farvi vedere il grading: questi sembrano linfociti, non si vede il nucleolo, ed infatti è un grado basso; qui invece il nucleolo si vede ed è un grado più alto.

Qui vede come effettivamente è una variabile indipendente: a dispetto di staging, della necrosi e di tutti gli altri parametri prognostici che vi ho detto vedo come effettivamente i diversi gruppi si stratificano e effettivamente c'è una differenza nel dire che quello è un G2 piuttosto che un G4. Il grading ha un valore prognostico per sé.

Questo è un lavoro in cui abbiamo dimostrato come per il cromofobo non ha significato graduare.

Necrosi: macroscopica e microscopica. Vedete questa qui, necrosi coagulativa. Su questa nostra casistica avevamo messo in evidenza, confrontando quelli in cui non c'era la necrosi rispetto a quelli in cui c'era, come questa avesse un valore come variabile indipendente (per il carcinoma a cellule chiare e per il carcinoma cromofobo, non per il papillare). Per questo è necessario che compaia nel referto dei patologi.

Quando parliamo di trasformazione sarcomatoide intendiamo questa: accanto a una componente epiteliale c'è una proliferazione ipercellulata di elementi a cellule fusate (o di altro tipo, ma il più frequente è a cellule fusate) che simula un sarcoma. In realtà è la trasformazione di questi elementi epiteliali.

**Riassumendo, le caratteristiche prognostiche sono patologiche, legate al TNM, ma anche istologiche, legate all'istotipo, al grado nucleare e alla necrosi.**

Il clinico aggiunge altri parametri, che sono quelli legati al performant status del paziente e ad altre caratteristiche (conte piastriniche, VES, sintomi...) che hanno una valenza importante.

Oggi in patologia, e in particolare in patologia urologica, un elemento importante è quello dei **nomogrammi** o dei sistemi predittivi. Fondamentalmente tutte le informazioni legate al TNM e alla microscopia si aggiungono alle informazioni cliniche e vengono messe in un nomogramma per cui si dice che un dato paziente ha delle date probabilità di avere una metastasi, o di vivere tra 5 anni.

Questo è costruito non su base aneddotica ma su delle flowchart specifiche con assegnazione di punteggi numerici, che rappresentano quindi un tentativo più razionale nel dare una prognosi ai diversi pazienti.

Ad oggi tra questi nomogrammi quello più utilizzato è quello che fa riferimento a varianti di tipo patologico: è il **SSGNscore** (Stage Size Grade Necrosis score) a cui abbiamo di recente aggiunto un parametro di biologia molecolare che è la perdita del 9p che rende più efficiente l'SSGN score.

---

## **Lezione di Anatomia patologica II del 7/4/2014 (1)**

---

*Sbodinatore:* **Sartori Giulia**. *Revisore:* **Bissoli Andrea**.

*Argomento:* **Patologia Ghiandola Surrenalica**.

*Professore:* .

Lezione di Anatomia Patologica – 8 aprile 2014

Sbodinatore: Giulia Sartori

Revisore: Bissoli Andrea

Prof. Zamboni

## Patologia della Ghiandola Surrenalica

*[il professore precisa che ha preparato la lezione assieme ad uno specializzando, Enrico Munari, e consiglia di studiare la seguente lezione dal Robbins, che tratta molto bene l'argomento, anche se in maniera succinta, e da cui il prof ha tratto alcune immagini, NdR].*

### Obiettivi della lezione:

- recuperare alcune informazioni di anatomia e istologia del surrene;
- comprendere le cause delle manifestazioni cliniche che vanno sotto il nome di ipofunzione o iperfunzione del surrene;
- conoscere le varie "masse" del surrene: quelle che originano dalla corteccia e quelle che originano dalla midollare, che sono molto diverse.

La ghiandola surrenalica si compone di due organi neuroendocrini, che cooperano ma che vanno distinti dal punto di vista istologico: infatti le due parti, pur essendo contigue e compenetranti, sono diverse per l'istologia, per la funzionalità e per la patologia e danno origine ad entità cliniche diverse.

La corteccia deriva dal mesoderma; la midollare deriva dalla cresta neurale: sono quindi due derivazioni completamente diverse, fuse nello stesso organo.

La corteccia istologicamente è divisibile in tre porzioni:

- Zona glomerulosa, più esterna e sottile. Produce aldosterone.
- Zona fascicolata, centrale. È la zona più rappresentata. Produce cortisoni e cortisoli.
- Zona reticolare, sottile. Produce estrogeni e soprattutto androgeni.

Anche dal punto di vista patologico ci sarà una diversità nelle caratteristiche di neoplasie o iperplasie che originano da questa corteccia, e va quindi tenuto presente che l'aspetto eterogeneo clinico dipende dal fatto che questa è una ghiandola endocrina complessa in cui i vari sottotipi cellulari producono ormoni diversi.

Il fatto che macroscopicamente il surrene si presenti di color giallo ocre, è dovuto alla ricchezza di lipidi che costituiscono il substrato per la produzione di tutti gli ormoni appena elencati.

Invece la midollare (porzione interna del surrene) produce le catecolamine: adrenalina e noradrenalina.

Dal punto di vista clinico, la funzionalità midollare può avere delle modificazioni in due sensi.

La corticale può andare incontro a:

- Aumento della produzione di ormoni (o iperfunzione) che caratterizza varie sindromi a seconda delle cellule interessate dalla modificazione patologica. Avremo quindi:

- Sindrome di Cushing, da eccesso di cortisolo;
- Iperaldosteronismo;
- Sindromi virilizzanti, dovute ad anomala produzione di androgeni.

- Diminuzione di produzione di ormoni, che può essere dovuta a:

- Iposurrenalismo primario (acuto o cronico);
- Insufficienza secondaria.

Ora si tratterà ognuna di queste categorie.

## SINDROME DI CUSHING

Caratterizzata da iperfunzione surrenalica, con eccesso di cortisolo.

Si tratta appunto di una “sindrome” perchè è una condizione eterogenea, che può avere diverse cause. La condizione che unifica tutte le malattie che vanno sotto il nome di “Sindrome di Cushing” è l'eccesso di cortisolo.

Questa può essere distinta in:

- Esogena: eccesso di ormoni dall'esterno. È la condizione più frequente, dovuta a terapia prescritta dal medico, spesso in modo appropriato, per far fronte ad una serie di situazioni che necessitano di corticosteroidi.

- Endogena: l'organismo stesso produce corticosteroidi in eccesso. Può essere distinta a sua volta in:

- ACTH- dipendente, causata da:

- Adenoma ipofisario (che determina uno sbilanciamento dell'asse ipotalamo- ipofisi- surrene);

- Sindromi paraneoplastiche, ossia neoplasie producenti ACTH.

- ACTH- indipendente, dove si ha una produzione eccessiva per diretta “colpa” del surrene. Le condizioni in cui si verifica sono:

- Neoplasie primitive del surrene, con iper-funzione, ossia:

- Adenoma del surrene;

- Carcinoma del surrene;
- Iperplasia macronodulare del surrene. Condizione piuttosto rara e solitamente bilaterale.

[Ndr: Ricordo che iperplasia non è neoplasia]

La sindrome di Cushing di derivazione esogena non verrà trattata.

Consideriamo le **sindromi ACTH dipendenti**:

Il 10% di queste è dovuto a sindromi paraneoplastiche. Queste sono più frequenti negli uomini di età tra i 40 e i 60 anni. *[A questo punto il professore fa un breve excursus sulle manifestazioni delle neoplasie, che riporto, parafrasando, NdR]:* In breve, una neoplasia si manifesta nel modo che più le compete:

- in modo silente, nella maggior parte dei casi;
- con sensazione di massa;
- da un certo punto in avanti possono dare dei sintomi generali: astenia, dimagrimento, ecc;
- come condizione compressiva secondaria;
- come effetto di una diffusione metastatica;
- con la produzione di ormoni ectopici, che caratterizzano un certo quadro clinico.

Tra queste ultime neoplasie troviamo ad esempio le neoplasie del pancreas, che possono essere classificate in “funzionanti” e “non funzionanti”. Le “**non funzionanti**” sono le sindromi che, pur producendo ormoni, non si manifestano con sindrome clinica. Le “**funzionanti**”, viceversa, si manifestano con una sindrome clinica. Un esempio è l'insulinoma del pancreas.

C'è una serie di neoplasie epiteliali che non dovrebbero avere un aspetto funzionante, ma che invece lo hanno per effetto di una trasformazione neoplastica: ossia, sono delle neoplasie che producono, in maniera anomala, degli ormoni, i quali determinano una sindrome clinica. Queste sono appunto le sindromi paraneoplastiche. Trattasi dunque di sindromi non determinate dalla neoplasia stessa, ma dovute al fatto che quella neoplasia, in modo del tutto anomalo e inaspettato, produce ormoni.

Ecco alcune neoplasie che determinano sindromi paraneoplastiche della sindrome di Cushing (producenti ACTH):

- carcinoma a piccole cellule del polmone: carcinoma con cellule che esprimono in grado variabile una differenziazione endocrina, e che, in alcuni casi, producono ACTH. In questo modo determinano un quadro paraneoplastico di Sindrome di Cushing;
- Carcinoma midollare della tiroide;



- Carcinoidi (lesioni endocrine benigne)

Il più frequente è quello del polmone: lesione che aggetta nel lume bronchiale, e da cui, se non c'è metastasi, si può guarire sia dal tumore che dalla sindrome di Cushing associata (differentemente dal carcinoma a piccole cellule, che è molto più aggressivo e con prognosi sicuramente infausta);

Oltre alle sindromi paraneoplastiche il 70% delle lesioni che possono causare la Sindrome di Cushing (ACTH dipendenti), è rappresentato dall'adenoma dell'ipofisi. Questo è più frequente nelle donne, generalmente giovani (20-40 anni).

Gli adenomi dell'ipofisi producono ACTH, il quale stimola la corteccia surrenalica a diventare iperplastica e ipertrofica, con eccessiva produzione di ormoni.

[Ndr Quindi si avrà sia ACTH alto che cortisolo alto]

Consideriamo ora le **lesioni ACTH- indipendenti**. Sono lesioni proprie del surrene.

Il 10% è rappresentato da adenomi, il 5% da carcinomi. Entrambe queste condizioni producono corticosteroidi. La caratteristica clinica è appunto un eccesso di corticosteroidi, ma **con ACTH basso**, perchè, tramite feedback negativo, la produzione di ACTH viene inibita dagli alti livelli di corticosteroidi in circolo. In questo caso quindi l'asse fisiologico è funzionante e risponde con inibizione dell'ACTH.

Tra un carcinoma e un adenoma, è il carcinoma a dare più frequentemente *[trattasi di frequenza relativa, Ndr]* la Sindrome di Cushing, perchè rispetto all'adenoma produce più cortisonici.

Infine abbiamo l'iperplasia macronodulare, rara, e associata a sindromi cliniche geneticamente determinate. Una di queste è la McCune- Albright Syndrome, caratterizzata da displasia fibrosa dell'osso, che può colpire una o più sedi. È dovuta a iperattivazione del gene GNAS, che è uno dei geni implicati nella metà dei casi di tumore papillare uncinoso intraduttale del pancreas. Oggi siamo in grado di cercare questa mutazione nel succo pancreatico o nel succo contenuto all'interno della formazione cistica. *[Segue un altro discorso che devo parafrasare, Ndr:]* Oggi si cerca di sostituire la classificazione morfologica delle neoplasie con lo studio delle anomalie genetiche, classificando quindi assieme tumori che hanno la stessa mutazione ma che si trovano in sedi molto diverse e che causano lesioni e conseguenze cliniche molto diverse. Ovviamente questa classificazione ha dei limiti.

**IPERALDOSTERONISMO (primitivo)**

Secrezione eccessiva di aldosterone.

Nella maggior parte dei casi si tratta di iperaldosteronismo idiopatico, in altri casi si tratta di adenoma o, più raramente, di carcinoma.

*[Il professore consiglia di approfondire dal Robbins quest'ultima patologia, così come la seguente, Ndr].*

## SINDROME ADRENOGENITALE

Sindrome virilizzante da eccesso di androgeni.

Nella maggior parte dei casi, è congenita e dovuta a iperplasia corticale. *[Il professore descrive l'immagine della slide, NdR]*. Si può apprezzare un surrene 5 volte più grande del normale, con iperplasia diffusa a micronoduli.

Questa condizione è caratterizzata da deficit della 21-idrossilasi che, a seconda di dove avviene, può dare: eccesso di corticosteroidi, eccesso di androgeni, ecc..

Questa patologia verrà trattata approfonditamente in altri corsi, quali Pediatria e Ginecologia.

Una possibile causa di questa condizione può essere di natura neoplastica: possiamo infatti vedere qui la stessa immagine già proposta nella slide sulla Sindrome di Cushing. Questo perchè alcune neoplasie della corticale del surrene possono, a parità morfologica, provocare condizioni cliniche diverse, a seconda dell'ormone che producono.

## INSUFFICIENZA ADENOCORTICALE

Distinta in:

- Secondaria: in cui è coinvolto l'asse ipotalamo- ipofisi- surrene, che dà un ipofunzionamento del surrene. Può essere dovuta a un danno dell'ipofisi anteriore oppure ad un danno dell'ipotalamo. L'asse fisiologico viene interrotto anatomicamente nella sua integrità. Possibili cause di questa condizione possono essere: malattie granulomatose( sarcoidosi, TBC), emorragie, neoplasie, infezioni, radiazioni per neoplasie cerebrali, e altre condizioni. *[Il professore consiglia di approfondire le cause sul libro, NdR]*. Altra importante causa può essere una somministrazione di corticosteroidi esogeni, cui consegue un'inibizione della produzione di ACTH, che porta ad atrofia delle ghiandole a valle. Questo è il motivo per cui le terapie di corticosteroidi devono essere messe a scalare, in modo da dare il tempo all'asse fisiologico ipotalamo- ipofisi- surrene di riprendersi.
- Primaria. Possibili cause sono: insufficienza cronica in condizioni di stress, soppressione immediata di steroidi, emorragie, malattia di Addison cronica, ecc..

Passiamo quindi alla parte più propriamente istopatologica.

Gli aspetti istopatologici possono essere più o meno correlati alla sindrome clinica.

Dal punto di vista dell'anatomia patologica le lesioni possono essere classificate in:

- Corticali (ognuna distinguibile in funzionante/ non funzionante):

- iperplasia;
- adenoma;
- carcinoma.

- Midollari:

- feocromocitoma
- neuroblastoma
- altre meno rappresentate, come il neurofibroma [*da studiare dal libro, NdR*]

- Lesioni secondarie: la funzionalità surrenalica viene alterata perchè la ghiandola diventa sede di metastasi.

## IPERPLASIA CORTICALE

Di solito inizia come neoplasia diffusa ad entrambe le ghiandole. In stadio più avanzato, all'interno della ghiandola possono emergere dei micro e dei macronoduli. (A volte è difficile distinguere l'iperplasia dall'adenoma, ma la presenza dei noduli depone a favore dell'iperplasia).

Caratteristiche principali:

- lesione bilaterale;
- la ghiandola pesa più del normale, almeno più di 6 grammi;
- di solito sono colpite la zona reticolare e la fascicolata.

## ADENOMA

Coinvolge solitamente solo una parte della ghiandola.

*[Excursus sull'anatomia reale della ghiandola surrenalica, che riporto brevemente, NdR.]* La ghiandola surrenalica è un ammasso adiposo che è posto sopra al rene. Dentro a questo cuscinetto adiposo, al taglio, si può apprezzare la corticale, di colore giallo ocra per la presenza di lipidi. La parte centrale è invece la midollare, di colore grigio-rosa.

Caratteristiche principali:

- lesione capsulata;
- peso inferiore ai 30 grammi;
- superficie gialla;
- può avere diversi aspetti istologici, a seconda di quale zona della corticale è coinvolta;
- mitosi estremamente rare;

- occasionalmente si possono osservare nuclei “bizzarri”, ossia di dimensioni più grandi del normale. Questo reperto non sposta comunque la diagnosi verso il carcinoma, perchè come in tutte le lesioni endocrine ben differenziate, questi sono compatibili con la lesione benigna (in assenza di altre caratteristiche di malignità o atipicità).

## CARCINOMA

Caratteristiche principali:

- lesione grande, di dimensioni solitamente maggiori ai 100 grammi;  
*[Il professore descrive l'immagine, NdR]* Si tratta di una immagine macroscopica, in cui si riconosce, in basso, il rene. Sopra al rene c'è un tessuto non adiposo, molto più grande di quanto ci si potrebbe aspettare, definibile come una massa;
- qualora ci sia una capsula fibrosa, essa è già infiltrata;
- lesione emorragica e necrotica;
- tendenza a diffondere per via ematica. Vanno infatti controllati i vasi periferici, in cui si possono trovare degli emboli epiteliali con le stesse caratteristiche della neoplasia, detti “emboli vascolari”;
- nella componente vitale residua, si riscontrano numerose mitosi, spesso atipiche.

Non sempre è facile distinguere adenoma e carcinoma, ma la distinzione è basilare per il paziente perchè la prognosi è completamente diversa. Per la distinzione, ci basa sui seguenti criteri:

- peso e dimensioni;
- quantità di mitosi ed eventuale atipicità delle stesse;
- presenza di necrosi;
- presenza di infiltrazione capsulare e vascolare;
- la sindrome clinica è presente più frequentemente nel carcinoma.

Inoltre, per differenziare le neoplasie primitive dalle metastasi, ci si può basare sul pannello immunoistochimico. Infatti, le neoplasie della corticale sono caratterizzate da alcune positività e negatività immunofenotipiche (basata su l'origine embrionale mesodermica del tessuto stesso).

Sono positive a: vimentina, sinaptofisina.

Sono negative a: citocheratina, cromogranina A.

Passiamo quindi ai tumori della MIDOLLARE del surrene.

Da un punto di vista clinico, vanno distinti in: tumori originanti in età pediatrica e tumori dell'adulto.

I tumori originanti in età pediatrica sono:

- neuroblastoma
- ganglioneoblastoma
- ganglioneuroma

[Excursus sulla nomenclatura: il suffisso -blastoma identifica una cellula blastica, ossia non differenziata. Il neuroblastoma è quindi una neoplasia completamente indifferenziata delle cellule neuronali. Il ganglioneoblastoma è un neoblastoma che va per certi versi incontro ad una differenziazione: la cellula blastica si differenzia in cellula gangliare, con nucleo più grande. Il ganglioneuroma è una lesione blastica che è arrivata al termine della propria linea maturativa diventando un tumore benigno. Neuroma, neurofibroma e Schwannoma sono tumori benigni del nervo periferico.

Il neuroblastoma è una delle neoplasie più maligne, ma una percentuale di questi neuroblastomi fetali o neonatali non va incontro a metastatizzazione ma a maturazione: un ganglioneuroma nel surrene è indice di un precedente neuroblastoma che si è completamente maturato in ganglioneuroma, benigno. *Nel corso della lezione il professore sottolinea l'importanza del concetto di maturazione del neuroblastoma in ganglioneuroma, NdR*].

Il neuroblastoma è:

- 4° tumore maligno nei bambini per frequenza;
- tumore più frequente sotto l'anno di vita (sotto l'anno ha anche prognosi migliore);
- 25% dei neuroblastomi sono nella midollare del surrene; gli altri si trovano lungo la via simpatica e parasimpatica lomboaortica – ma possono anche localizzarsi in altre sedi, come arti ecc...;
- può dare metastasi al tessuto osseo, al midollo osseo, al fegato, ai linfonodi, ecc;
- molto aggressivo. Esistono oggi dei protocolli chemioterapici anch'essi molto aggressivi ma che sono tollerati dai bambini molto piccoli(1-2-3 anni).

Il tumore dell'età adulta è il feocromocitoma.

Questo è detto anche la “lesione del 10%” in quanto:

- nel 10% dei casi è bilaterale;

- nel 10% dei casi si trova al di fuori della midollare del surrene, cioè si trova negli altri paragangli;
- nel 10% dei casi non è associato ad ipertensione (il restante 90% dei pazienti ha crisi ipertensive paradosse);
- nel 10% possono esser maligni, ovvero possono dare metastasi. (Tuttavia ad oggi non si riesce a distinguere tra i maligni e i non)
- nel 10% dei casi è una forma familiare. (In realtà, la vera percentuale dovrebbe essere circa attorno al 25%).

## NEUROBLASTOMA

Macroscopia: lesione grande, con multipli noduli, non ben circoscritta, con aree emorragiche. L'emorragia è una evidenza clinica che caratterizza soprattutto i sarcomi. *[Il professore riporta, brevemente, un ipotetico racconto che il paziente potrebbe fare al medico, che parafraso, NdR].* Il paziente narra di una massa che compare improvvisamente, nel giro di uno o due giorni, dove prima non c'era niente: questo è indice di neoplasia aggressiva. Un'altra modalità si verifica in seguito ad un trauma dove all'interno della neoplasia si verifica un processo emorragico massivo che porterà ad un apprezzabile ingrossamento clinico (Esempio per Sarcomi).

Analogamente, può avvenire per il neuroblastoma, anche se in questo caso l'emorragia può non essere correlato al trauma.

L'aspetto macroscopico varia dalla lesione in situ (che si riscontra nei neonati) fino a reperti via via clinicamente più evidenti. Inoltre, il neuroblastoma può trasformarsi in ganglioneuroma, oppure si possono riscontrare neuroblastomi che hanno all'interno una parte di ganglioneuromi o ancora ganglioneuromi che hanno una parte di neuroblastoma all'interno.

Sono soffici, di colore rosa-grigio e sono dette "brain-like", cioè hanno consistenza ed aspetto cerebroide.

Microscopia: il neuroblastoma fa parte della categoria "blue cells tumor" (detti anche "round cells tumor"), ossia dei tumori a cellule blu, le quali sono caratterizzate da un rapporto nucleo/citoplasma così alto che non si vede il citoplasma. Queste cellule formano delle strutture dette "rosette di Homer Wright" disponendosi con il nucleo in periferia e tentando di formare degli assoni che si rivolgono verso il centro della struttura. Quando si trova una neoplasia a cellule blu in cui si riscontrano queste rosette, questo reperto costituisce un marcatore per il neuroblastoma, in qualsiasi sede lo si trovi.

Genetica: ci sono molte anomalie genetiche associate alla neoplasia. Tuttavia, queste neoplasie hanno poche anomalie e solitamente si tratta di una traslocazione. (differentemente dalle neoplasie epiteliali, in cui si riscontrano solitamente una decina di mutazioni "driver" con centinaia- migliaia di mutazioni associate). Queste neoplasie hanno invece poche o addirittura una sola mutazione, e

questo le rende “colpibili” dalla chemioterapia, ma fa anche sì che possano formarsi molto precocemente (differentemente dalle neoplasie epiteliali che invece richiedono molto tempo per lo sviluppo di tutte le mutazioni necessarie).

Esempi di anomalie genetiche possono essere:

- acquisto di 17q;
- perdita di 1p;
- amplificazione di N-myc;
- ...

Queste anomalie sono associate a prognosi peggiore.

Immunoistochimica: sono positive alla sinaptofisina e alla cromogranina A; negative alla citocheratina e ad altri marcatori.

Diagnosi differenziale: va differenziato da sarcoma di Ewling, rabdomiosarcoma, linfoma di Burkitt, leucemia/linfoma linfoblastico, tumore di Wilms, retinoblastoma, blastoma midollare. Tutte queste sono neoplasie a cellule blu dell'infanzia. Ognuna di queste ha una clinica, genetica e un protocollo chemioterapico diverso.

## FEOCROMOCITOMA

*[Da qui in avanti il professore ha trattato gli argomenti con superficialità per mancanza di tempo, NdR]*

- lesione incapsulata;
- origina all'interno del surrene;
- di colore grigio-rosa.

Microscopia: cellule cordoniformi

Immunoistochimica: positivo alla cromogranina A e alla S100. S100 è il marcatore delle cellule di Schwann che si trovano nel nervo periferico e nella midollare del surrene, in cui hanno la funzione di separare le cellule cromaffini della midollare in piccoli globi. Nella maggior parte delle lesioni benigne, le cellule di Schwann rimangono. Se non si trovano, potrebbero essere indice di malignità.

Esistono anche delle forme familiari, di cui si conoscono le alcune mutazioni genetiche (MEN 1, MEN-2A, MEN-2B, neurofibromatosi, Von Hippel- Lindau..). Tipicamente il feocromocitoma familiare:

- colpisce persone più giovani;
- è bilaterale;
- la malignità sale al 30%.

Feocromocitomi extrasurrenali: si trovano nell'organo dello Zuckerkandl. Zuckerkandl caratterizzò la presenza di piccoli aggregati di cellule cromaffini, organizzate in maniera simile alla midollare del surrene, lungo la biforcazione aortica e lungo le mesenteriche. Infatti in queste aree si possono trovare feocromocitomi assolutamente uguali a quelli che si sviluppano nella midollare del surrene.

#### METASTASI (LESIONI SECONDARIE)

Il surrene può essere sede di metastasi. Il principale tumore a dare metastasi surrenalica è il carcinoma del polmone, seguito da carcinoma del rene, melanomi, carcinoma papillare o follicolare della tiroide.

#### AGO ASPIRATO

Una massa surrenalica ha bisogno di diagnosi differenziale, tuttavia differentemente da quanto si faccia per le altre neoplasie, nel caso del surrene si tende a non utilizzare l'ago aspirato, perchè:

- con la clinica si può capire se si tratta di tumore primitivo o metastasi;
- bisogna evitare di pungere il feocromocitoma, perchè, se punto o manipolato, questo tumore libera catecolamine, dando crisi cardiache, infarti, fibrillazione ventricolare ecc..;
- dal punto di vista clinico non è così rilevante la puntura.

*[Il professore conclude con una digressione di carattere culturale su Zuckerkandl e la scuola di medicina e di psicanalisi di Vienna a fine '800. Zuckerkandl in particolare ha scritto un libro in cui analizza le opere di Klimt alla luce delle conoscenze psicologiche e mediche dei salotti viennesi, Ndr].*



---

## Lezione di Anatomia patologica II del 14/4/2014 (1)

---

*Sbobinatore:* Montresor Sara. *Revisore:* Bortolazzi Elena.

*Argomento:* **PATOLOGIA DELLA VESCICA.**

*Professore:* .

Lezione di Anatomia Patologica del 14/04/2014

### **PATOLOGIA DELLA VESCICA (prof. Zamboni)**

Sbobinatore: Montresor Sara

Revisore: Bortolazzi Elena

Obiettivi della lezione:

- La neoplasia della vescica e delle vie urinarie riconosce una **dualità** di presentazione, morfologica e biologica, sia per quanto riguarda i precursori delle lesioni che porteranno al carcinoma, sia per quanto riguarda il carcinoma stesso: dall'esordio di una malattia dell'urotelio è possibile recuperare moltissime informazioni sull'esito, sulla prognosi e sul decorso.
- Poiché trattiamo di istopatologia è necessario ricordare l'importanza dell'**infiltrazione neoplastica della parete muscolare propria** della vescica.

- Capire quali sono le **varianti** della neoplasia della vescica e quali sono gli **altri tipi** di neoplasia dell'urotelio . [Ndr: *questo punto sarà trattato nella lezione successiva per mancanza di tempo*].

Quando ci si trova davanti a lesioni macroscopicamente visibili tramite cistoscopia o altri esami, è importante porle in diagnosi differenziali con lesioni cosiddette “**mimickers**”, cioè che simulano le lesioni neoplastiche ma non lo sono. E' altrettanto fondamentale capire come l'attività clinica del medico, sia urologo che non, possa provocare questo tipo di lesioni “mimickers”.

- Comprendere il **ruolo della citologia** nella diagnostica.

### **Il carcinoma delle vie urinarie: un po' di numeri in Italia** (*vedere slide per dati precisi, ndr*)

In Italia ci sono 19 mila nuovi casi ogni anno, con 5 mila morti a causa di questo cancro. La neoplasia del tratto urinario è, nel sesso maschile, la quarta neoplasia più frequente e rappresenta il 9% di tutti i tumori; nel sesso femminile è invece all'undicesima posizione e si può quindi notare una differenza di distribuzione dei due sessi.

Per quanto riguarda la mortalità causata da questo tipo di cancro, si fa ancora più evidente la dicotomia tra uomini e donne: porta alla morte il 4- 5% degli uomini e l'1,7% delle donne.

Parlando di carcinoma delle vie urinarie, il 90/95% è rappresentato dal carcinoma della vescica.

*[Il professore mostra dei grafici riferiti agli istituti dei tumori di Verona nei quali è possibile notare una grande differenza tra prevalenza e mortalità: molte persone si ammalano di carcinoma della vescica, ma poche non sopravvivono. Se invece i grafici fossero riferiti al carcinoma del pancreas le due linee sarebbero praticamente coincidenti, con un alto tasso di mortalità.*

*E' visibile inoltre la differenza di prevalenza nei due sessi, in entrambi con un aumento dei casi che segue l'aumento dell'età. Anche la curva della mortalità sale: si tratta di due curve speculari che variano solo per i valori, con un numero di morti sempre molto minore rispetto alla prevalenza; ndr]*

Dal registro italiano tumori emerge che quasi tutte le neoplasie del tratto urinario hanno avuto una diagnosi ISTOLOGICA , questo perché la vescica è un organo accessibile e permette quindi una diagnosi di questo tipo, accurata.

### **Il carcinoma della vescica**

Il 90% dei casi è costituito dal cosiddetto “carcinoma a cellule transizionali”, tipico dell'urotelio.

Un importante aspetto è che questa malattia interessa tutto l'apparato escretore (pelvi, uretere e vescica), tanto che si parla di **malattia di campo** (field effect); i cancerogeni agiscono infatti su

tutto l'urotelio e molto frequentemente si possono trovare lesioni che sono **multifocali**: lo possono essere al momento della diagnosi o diventarlo successivamente. Per questo si dice che la patologia è **multicronotropica**, sedi e tempi diversi. Questo è un concetto fondamentale a proposito di questo tipo di carcinoma. (*da approfondire sul libro, ndr*).

Fattori di rischio per sviluppare il carcinoma della vescica:

- Tabacco;
- Amine aromatiche (a rischio chi lavora a contatto con vernici)
- Schistosoma haematobium, soprattutto nei Paesi in via di Sviluppo

Per tutti questi fattori (incidenza elevata, lunga sopravvivenza dei pazienti) è considerato il cancro più costoso per il sistema sanitario nazionale. Nel caso di diagnosi di un tumore che porta a morte il paziente dopo sei mesi, il sistema sanitario nazionale non spende praticamente nulla, ma in questo caso abbiamo una neoplasia che si sviluppa nel tempo, ne può originare altre e che poi alla fine infiltra, comportando notevoli costi.

Si presenta molto spesso con EMATURIA.

N.B: riguardare la struttura anatomica della vescica. La mucosa di quest'organo è composta da un epitelio transizionale, fatto da più strati di cellule e che termina con cellule ad ombrello. Sotto l'epitelio c'è la membrana basale, sotto la quale si trova la lamina propria, che ha un ruolo fondamentale per quanto riguarda l'estensione della neoplasia: un tumore che infiltra la membrana basale e la lamina propria può raggiungere i vasi [e può quindi dare metastasi, NdR].

Altri elementi strutturali della vescica sono la tonaca muscolare propria [il professore insiste molto sulla sua importanza] e il tessuto adiposo periviscerale. Questi "strati" ci interessano per la stadiazione del carcinoma della vescica.

Le neoplasie si definiscono **NON INFILTRATIVE** quando sono confinate alla membrana basale e **INFILTRANTI** quando superano la membrana basale e acquisiscono la via per la lamina propria; a questo punto possono limitarsi alla lamina propria o acquisire la strada per la tonaca muscolare propria. Si tratta di due evenienze biologiche dal valore clinico completamente diverso.

**Le lesioni NON infiltrative:**

Le lesioni non infiltrative dell'urotelio possono essere di due tipi:

1. A morfologia PAPILLARE, le più frequenti, composte da un asse stromale e da epitelio;
2. Lesioni PIATTE, che non sono visibili da un punto di vista macroscopico.

Si tratta di due scenari completamente diversi e di ciascuno di questi due tipi morfologici fanno parte diversi sottotipi; non è quindi sufficiente definire una lesione "papillare" o "piatta", ma bisogna indicare nello specifico a quale tipologia appartiene.

Le lesioni PAPILLARI si dividono in:

1. PAPILOMA [andare a riguardare e sapere bene cos'è]
2. PUNLMP (= neoplasie papillari uroteliali a basso potenziale di malignità)
3. Carcinoma papillare uroteliale a basso grado (LG = low grade)
4. Carcinoma papillare uroteliale ad alto grado (HG= high grade)

Le lesioni PIATTE (più difficili da studiare perché non hanno un reperto macroscopico, l'endoscopista quando entra con la sonda si trova davanti una mucosa apparentemente normale) si dividono in:

1. DISPLASIA: epitelio con organizzazione normale ma che presenta alcune atipie
2. CARCINOMA IN SITU: le atipie sono più marcate, non infiltra la membrana basale.

Il carcinoma papillare ad alto grado e il carcinoma in situ sono le lesioni con maggiore probabilità di dare infiltrazione, nella stessa sede o nelle mucose vicine.

A) **LESIONI PAPILLARI:** lesioni macroscopiche, che danno escrescenze arboriformi. Facili da vedere per l'endoscopista. Per classificare una lesione papillare dell'urotelio ci si basa sull'urotelio di rivestimento.

- Il papilloma è rivestito da urotelio NORMALE;
- Il PUNLMP è rivestito da urotelio normale, ma un po' ISPESSITO (8-10 strati di cellule, anziché i normali 5-6);
- Il carcinoma papillare uroteliale LG è rivestito da un urotelio DISORDINATO, CON DELLE ATIPIE;
- Il carcinoma papillare uroteliale HG è rivestito da urotelio con ATIPIE MAGGIORI (maggiore disordine, i nuclei cellulari sono più grandi...).

Ciò che interessa di più al medico è ovviamente il carcinoma ad alto grado, quindi con le atipie più marcate.

- **Papilloma:** lesione arborescente rivestita da epitelio normale; il papilloma della vescica è una lesione RARA. Hanno un tasso di recidiva del 10%, può progredire (abbastanza raro) ma solo verso un PUNLMP o un carcinoma a basso grado, non verso uno ad alto grado o invasivo.
- **PUNLMP:** è organizzato diversamente dal papilloma, l'urotelio non è normale ma nemmeno atipico. Se ci sono atipie queste sono minime; le cellule non hanno attività proliferativa, le rare figure mitotiche che si possono vedere sono alla base dell'urotelio, quindi non c'è un disordine proliferativo importante.

Il 70% di queste lesioni recidiva (differenza importante rispetto al papilloma) o nello stesso punto o in siti analoghi (concetti di **multifocalità** e **carcinogenesi di campo**). In caso di diagnosi di PUNLMP la cosa più probabile da aspettarsi è quindi che nel giro di mesi/anni si formeranno altre lesioni, che nella maggior parte dei casi saranno PUNLMP, ma nel 15% dei casi saranno carcinomi ad ALTO GRADO. Per questo motivo il paziente deve sottoporsi a controlli molto frequenti. E' comunque da ricordare che il carcinoma INVASIVO nel follow up di questi pazienti è un'evenienza molto rara.

*Domanda studente: qual è la probabilità che già alla prima diagnosi ci sia una lesione multifocale?*

*Risposta: al giorno d'oggi le probabilità sono inferiori perché c'è una maggior sensibilità in diagnostica, però è possibile trovare una lesione papillare sul trigono, una sulla parete destra, una sulla parete sinistra. È possibile... multifocale vuol dire nello stesso momento, ma anche quando non si trovano lesioni multiple bisogna aspettarsele, è questo il concetto importante. Multicronotropiche, nello stesso tempo o in tempi diversi.*

- **Carcinoma papillare uroteliale a basso grado (LG):** lesione papillare con cellule ipercromiche (?), in cui però l'ORGANIZZAZIONE dell'epitelio è tutto sommato CONSERVATA. Le mitosi sono ancora poche ed essenzialmente tra membrana basale e i primi strati; il 70% dei pazienti avrà lesioni multiple o recidive gravi, il 15% andrà incontro a una progressione a carcinoma ad alto grado (HG).

Lo sviluppo del carcinoma invasivo è molto raro.

Queste prime tre lesioni differiscono sostanzialmente per la capacità di dare recidive e per la probabilità di progredire verso un carcinoma HG.

- **Carcinoma papillare uroteliale ad alto grado (HG):** papille costituite da un asse stromale rivestito da epitelio disorganizzato, con atipia MARCATA; numerose mitosi.

Il 45% di queste lesioni progredisce verso lesioni pesantemente invasive.

Quindi al paziente che esordisce con un carcinoma papillare non si dice niente finchè non si è classificato come LG o HG e si può quindi decidere come procedere.

B) **LESIONI PIATTE:** lesioni che non si vedono, che si devono andare a ricercare.

- **Displasie:** in America dette “short of”, cioè un po’ meno del carcinoma in situ. Sono presenti atipie cellulari più “corte”, che non arrivano a quelle del carcinoma in situ; bisogna però stare attenti a fare diagnosi di displasia uroteliale, non deve essere utilizzata come categoria cestino perché non si sa bene in che altro modo classificare la lesione. È una diagnosi da fare solo quando ci sono vere atipie. L’epitelio displastico presenta delle atipie che sono sovrapponibili a quelle che si trovano nelle lesioni papillari del tipo “carcinoma a basso grado”. Questo significa che qui le atipie esistono. Di conseguenza la displasia può progredire raramente.
- **Carcinoma in situ:** urotelio molto disorganizzato fatto di cellule molto atipiche, soprattutto ipercromiche. Per fare diagnosi di carcinoma in situ ci devono essere atipie di alto grado; il carcinoma in situ può manifestarsi con un quadro di **cistite disepitelizzante**. La vescica ha un epitelio compatto, 5-7 strati fatti per proteggersi da agenti chimici come l’urea; il carcinoma in situ può manifestarsi come cistite disepitelizzante perché le cellule sono così atipiche da perdere una caratteristica fondamentale: L’ADESIONE. Si perdono i meccanismi molecolari di ancoraggio e l’epitelio si disorganizza; l’urea contenuta nella vescica penetra negli strati epiteliali, provoca flogosi e l’urotelio si sfalda (anche normalmente le cellule più superficiali si sfaldano, ma ovviamente non a questi livelli).

Si ha cistite disepitelizzante perché le cellule sono così atipiche che perdono la capacità di stare assieme, unite.

L’atipia delle cellule di un carcinoma in situ è assimilabile a quella delle cellule di un carcinoma papillare di alto grado (HG).

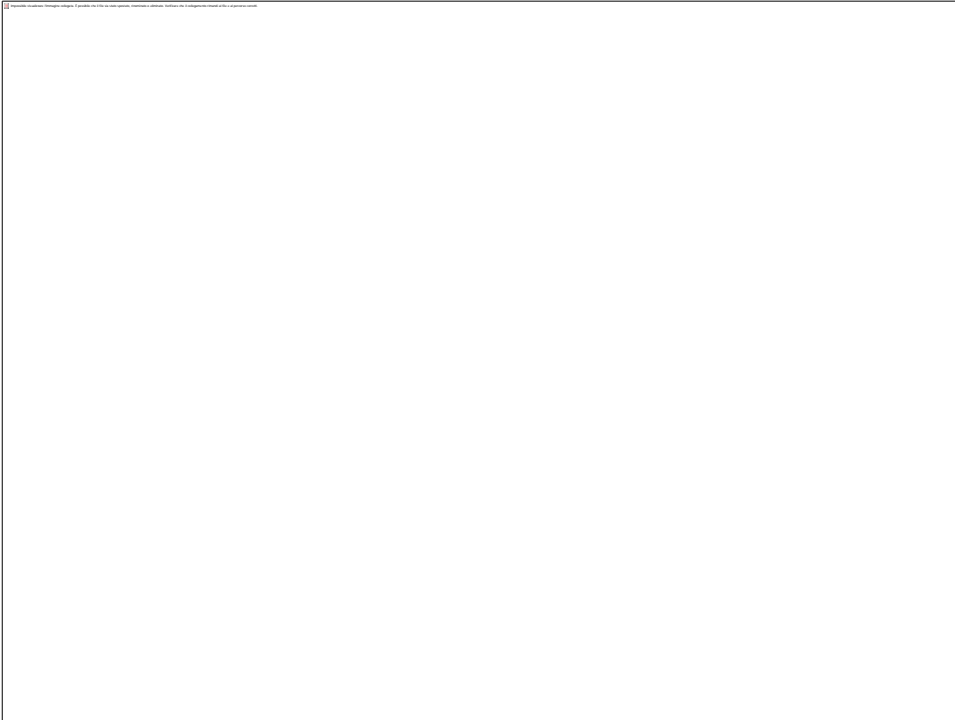
Raramente (ma succede) la diagnosi di carcinoma in situ della vescica rappresenta la diagnosi di esordio o “de novo” per un paziente; molto spesso è associata ad un carcinoma invasivo, più precisamente intorno al carcinoma invasivo si troverà il carcinoma in situ.

La probabilità che un carcinoma in situ sviluppi una lesione invasiva è dell’80%, quindi è necessario ricordare che si tratta di una diagnosi molto pesante. Differenza statistica molto importante rispetto al carcinoma papillare di HG, in cui la probabilità di progressione verso l’invasione è del 45%.

In clinica lo scenario più frequente è quello della neoplasia papillare.

E' chiaro che la cosa importante per un medico è di sapere come si comporta il carcinoma della vescica, per capire quali pazienti sono a maggiore rischio di lesione invasiva.

Esistono due distinte vie per formare il carcinoma, in cui l'epitelio passa attraverso una serie di modificazioni.



1. Epitelio normale -> iperplasia -> PUNLMP o LG papillary carcinoma -> HG papillary carcinoma -> carcinoma invasivo.

La cosa importante è che per ogni tappa della progressione noi conosciamo oggi i marcatori molecolari, importanti perché consentono di conoscere il meccanismo e in secondo luogo di cercare di interferire per bloccare il processo.

1. Epitelio normale -> iperplasia -> lesioni PIATTE che possono diventare o papillari di HG o invasive (è una strada che porta dritto all'invasione).

I pattern molecolari di queste due vie sono diversi e passano attraverso le alterazioni di due antioncogeni che sono p53 e ? [incomprensibile]. Esistono quindi due pathways molecolari e morfologici divergenti che caratterizzano la storia di questa malattia.

Ovviamente è possibile che dalla categoria di lesioni superficiali (non infiltrative) si passi alla categoria papillare di alto grado (in circa il 15% dei casi) e, in una percentuale molto bassa di casi, al carcinoma invasivo.

[NdR: il professore mostra slide con una review di Nature riguardo alle conoscenze molecolari ottenute fino ad ora sul carcinoma alla vescica].

### **Stadiazione del carcinoma** (da rivedere sul libro)

In breve:

- Carcinoma in situ
- Carcinoma non invasivo (papillare di basso grado)
- Invasione della sottomucosa
- Invasione della muscolare propria
- Invasione del tessuto adiposo periviscerale
- Invasione di altri organi

La maggior parte delle lesioni papillari è nella categoria “non invasivo”, mentre le lesioni piatte sono quelle che daranno più complicazioni.

Il primo evento invasivo di una neoplasia è l’invasione della lamina propria, spazio “vuoto”, contenente connettivo e vasi ; la preoccupazione maggiore è che ci possa essere invasione del piano muscolare: l’invasione della muscolare propria porta la malattia su un altro piano, cambia completamente l’approccio terapeutico.

#### **A) lesioni NON muscolo-invasive sono:**

- Le lesioni papillari
- Il carcinoma in situ (CIS)
- Le lesioni che invadono solo la lamina propria

Rappresentano l’80% delle prime diagnosi. E’ necessario un trattamento clinico

**CONSERVATIVO:** si resecano le lesioni papillari mano a mano che crescono o si fanno dei lavaggi endovesicali con chemioterapici, o con BCG.

Nell’ambito di queste lesioni quelle che possono presentare una maggiore possibilità di progressione verso l’invasività sono le lesioni papillari HG, il CIS e le lesioni che hanno già dato prova di essere in grado di dare metastasi ma che per il momento invadono solo la lamina propria. Quindi sono non invasive ma a maggiore rischio.



## B) lesioni INVASIVE:

Rappresentano il 20% delle prime diagnosi e verranno classificate come T2, T3, T4; essendo il carcinoma della vescica piuttosto frequente, questa evenienza non è rara, poiché interessa 2 pazienti su 10, ai quali viene diagnosticato un carcinoma che già infiltra il muscolo. La sopravvivenza a cinque anni è del 50%.

Per questo motivo quando si trova un'invasione del muscolo l'atteggiamento terapeutico cambia completamente, diventa molto più aggressivo: si fa una CISTECTOMIA TOTALE con chemioterapia adiuvante.

Naturalmente per un patologo è molto più semplice diagnosticare l'invasione della muscolare propria avendo a che fare con una vescica intera dopo cistectomia, ma nella maggior parte dei casi i reperti che arrivano sono di materiale biotico resettivo e distinguere tra lamina propria e muscolare propria diventa più difficile. Innanzitutto infatti c'è la consapevolezza che il risultato è vitale per il paziente (se c'è invasione il paziente perde la vescica). Inoltre insorgono dei problemi quando c'è un'infiltrazione della lamina propria, quindi la neoplasia ha già dato prova di invasività, ed è opportuno quindi in questo caso eseguire una biopsia più profonda (si "ri - biopsia") per essere sicuri di fare una diagnosi corretta. Le problematiche diagnostiche originano dal fatto che in vivo quando una cellula neoplastica rompe un'argine e si approfonda nel tessuto, evoca una risposta [*il professore fa un paragone con un ladro che entra in casa nostra: così come noi cerchiamo di reagire, di creare un'argine tra noi e il ladro, per cacciarlo o almeno bloccarlo, lo stesso fanno i tessuti che vengono invasi*]. Quando c'è un ingresso inappropriato nella lamina propria si evoca FIBROSI, se ciò accade nella muscolaris mucosae questa si IPERTROFIZZA, per fare da barriera.

[Confronto istologico tra muscolaris mucosa e parete muscolare: l'ipertrofia della muscolaris mucosae come reazione all'invasione può rendere difficile al patologo il riconoscimento biotico; anche se in condizioni "normali" la muscolare propria ha uno spessore ben diverso dalla muscolaris mucosae, in questa situazione patologica non è così semplice distinguerle.]

La muscolaris mucosae infiltrata può dare origine anche a reazioni stromali, che possono essere interpretate come muscolare propria, oppure può accadere che la muscolare propria si frammenti attorno alle neoplasie.

Tutto questo per dire che le strutture anatomiche agiscono e reagiscono e nel fare questo possono creare grave difficoltà da un punto di vista diagnostico, ad esempio in un punto cruciale come è la valutazione dell'infiltrazione della muscolare propria. L'immunoistochimica in questo caso non può essere utile.

Esistono delle varianti e dei tipi che però, per mancanza di tempo, verranno analizzati nella prossima lezione.

Differenza tra variante e tipo: la variante è sempre nell'ambito dell'urotelio, il tipo (istotipo) è una neoplasia epiteliale diversa.

Breve accenno sul **carcinoma a piccole cellule**: è un carcinoma che è del tutto uguale al carcinoma a piccole cellule del polmone, che molto spesso ha una differenziazione endocrina e può essere associato ad una SINDROME PARANEOPLASTICA (può secernere ACTH).

### **Azione e reazione della vescica ad interventi medici:**

Ad una procedura medica eseguita per il bene del paziente, la vescica può reagire anche male, creando delle modificazioni che in tutto e per tutto assomigliano a delle neoplasie.

*[Queste lesioni mimickers verranno analizzate nella prossima lezione del prof. Zamboni].*

### **Ruolo della citologia**

Come già detto, la diagnosi della maggior parte delle neoplasie è istologica, ma il primo approccio è di tipo citologico: costa pochissimo al sistema sanitario (esame delle urine), al paziente perché è un esame non invasivo.

Indicazioni all'esame morfologico delle urine:

- Si cercano delle **lesioni ad alto grado**.
- Una volta trovato un carcinoma, dopo aver sottoposto il paziente a resezione della neoplasia, si procede di nuovo all'esame citologico. Talvolta questo avviene ogni sei mesi o ogni anno e nella maggior parte dei casi non si vede nulla; bisogna comunque ricercare le cellule atipiche.

Metodi:

- Urine spontanee
- Urine cateterizzate, soprattutto se si devono studiare lesioni della pelvi renale;
- Brushing

Bisogna ricercare cellule high grade (HG), che possono essere date dai seguenti tipi di lesioni:

- CIS
- Papillary HG

La citologia è molto efficace nell'identificare lesioni istologiche VERE, che corrispondono ai carcinomi in situ ed HG; c'è un 98% di corrispondenza con l'istologia, quindi un valore altissimo.

Viceversa le neoplasie a basso grado che sono diagnosticate molto facilmente utilizzando metodi istologici, non riescono ad essere diagnosticate con la citologia: si possono vedere delle atipie, ma sono talmente basse che con la citologia non si possono distinguere (sensibilità dell'8% e specificità del 50%). L'obiettivo della citologia NON è quindi quello di diagnosticare lesioni a basso grado.

Procedimento: **urine** (3 esami urinari, perché l'urotelio emette cellule ogni ogni giorno, quindi se si ripete l'esame per giorni di fila la performance dell'esame citologico migliora) -

> **citocentrifugazione -> altri passaggi fino ad ottenere tre vetrini.**

Categorie usate per la diagnosi:

- Modificazioni benigne o reattive ( sono cellule modificate (ipercromiche,ecc..) ma non sono tali da poter essere definite neoplastiche; molto spesso la reazione è ad una cistite, a piccoli calcoli, a sabbia renale)
- Atipia indeterminata o sospetta per basso grado (poiché la citologia da questo punto di vista non è precisa, si potrà procedere poi ad esempio con una cistoscopia )
- Atipie significative per neoplasie ad alto grado (diagnosi precisa)

*Domanda: la citologia urinaria viene fatta per screening o ci sono dei sintomi che ne suggeriscono la necessità?*

*Risposta: il paziente può avere storia anamnestica che rende necessario l'esame, oppure può avere avuto EMATURIA, che può essere dovuta a un piccolo calcolo, a cistite... quindi quando si esegue l'esame citologico delle urine bisogna sapere se il paziente ha avuto, per esempio, calcolosi, perché la calcolosi provoca una reazione a papille e quindi potrebbero confondere il citologo.*

*Domanda sulla possibilità di un carcinoma in situ di evolvere a carcinoma HG, con riferimento alla slide dei due possibili pattern molecolari.*

*Risposta: le neoplasie non studiano sui nostri libri, fanno quello che vogliono. Le classificazioni che usiamo sono un nostro metodo per cercare di raggrupparle. È quindi possibile che una lesione piatta evolva in una papillare, ma non necessariamente. Il papillare HG raramente deriva da un carcinoma papillare a LG (15% dei casi), più spesso deriva da una carcinogenesi di campo che interessa tutta la vescica.*

*A proposito dei CIS è stato detto che raramente si presenta de novo, il 45% è concomitante all'invasivo, l'80% progredisce in invasivo, ma spesso in altre aree c'è un HG papillary, perché*

*quest'ultimo raramente deriva dal basso grado, il concetto è diverso. Il papillare a basso grado di solito resta così, se non in rari casi.*

*È più facile che un CIS diventi papillare che non che un papillare a basso grado evolva in uno ad alto grado.*

*Domanda: è possibile anche che un CIS evolva direttamente in un carcinoma invasivo senza passare dal papillare?*

*Risposta: certo.*

*Domanda: quando da una biopsia si vede che una lesione infiltra la lamina propria e si deve procedere a una seconda biopsia, questa è una vera biopsia o si tratta di una resezione?*

*Risposta: l'endoscopista può resecare la lesione e una volta resecata può andare a biopsiare la base della lesione. Si può anche fare la biopsia della parete, perché è spessa e lo permette.*

---

## **Lezione di Anatomia patologica II del 28/4/2014 (1)**

---

*Sbobinatore: Romano' Giorgia. Revisore: Colombini Manuel.*

*Argomento: Patologie Polmonari Non Neoplastiche.*

*Professore: .*

*Argomento: Patologie Polmonari Non Neoplastiche*

ANATOMIA PATOLOGICA 28/04/2014

Sbobinatore: Giorgia Romanò

Revisore: Manuel Colombini

Prof. Chilosi

### **PATOLOGIE POLMONARI NON NEOPLASTICHE**

L'altra volta abbiamo parlato delle forme neoplastiche, quindi del carcinoma del polmone, oggi parleremo delle *forme non neoplastiche*. Si potrebbe parlare di ognuna di queste malattie per una lezione intera, noi faremo solo un accenno. Riprendendo il concetto classificativo (...), le patologie ostruttive e quelle restrittive sono essenzialmente le malattie polmonari non neoplastiche.

Le malattie ostruttive e restrittive si possono classificare in base alla funzionalità, in base ai test funzionali che sicuramente conoscete; peraltro la classificazione delle malattie restrittive interstiziali si basa su un concetto morfologico, anatomico, cioè sono malattie che colpiscono l'interstizio polmonare. Dovete aver ben presenti le conoscenze istologiche di base; sono presenti due grossi comparti:

- le vie aeree, quindi trachea, bronchi, bronchioli, quindi una componente di tipo conduttivo, tubi più o meno rigidi in cui viene convogliata l'aria, che passa in quello che è il

- parenchima polmonare, costituito da una componente epiteliale, ovvero i pneumociti di tipo 2 e 1 (i 2 sono i precursori), una componente stromale/mesenchimale, costituita da un'amplessima componente vascolare capillare a livello dell'interstizio, e un po' di fibroblasti.

Le malattie interstiziali sono quelle che coinvolgono il parenchima. L'epitelio della componente bronchiolare è diverso da quello del parenchima, il quale si basa sulla strategia replicativa di tipo stratificato, quindi abbiamo una componente basale che si differenzia in una componente ciliata o mucinosa o neuroendocrina. La rigenerazione dopo il danno è quindi diversa nelle vie aeree, dove abbiamo la stratificazione, e nel parenchima, in cui l'epitelio è di tipo semplice, e quindi i pathway molecolari sono molto diversi nel momento di una rigenerazione dopo il danno che non sia di tipo fisiologico: vedremo come questo porti all'origine di diverse malattie.

Quindi le malattie del polmone di tipo interstiziale dette anche le malattie diffuse del polmone, dal punto di vista classificativo morfologico e radiologico, possono essere classificate in vario modo, si possono trovare grossi elenchi in diversi libri, sotto diversi sottotitoli. Avremo:

- Malattie interstiziali associate a *connective tissue diseases*, che sono malattie autoimmuni, come sclerodermia, polimiosite, lupus, artite reumatoide, cioè quelle malattie collagene-vascolari, malattie talvolta complicate da un coinvolgimento polmonare che può essere molto severo; ad esempio nella sclerodermia possiamo avere una fibrosi polmonare che può portare a morte il paziente, indipendentemente dagli altri sintomi della malattia: fa parte dello stesso disordine alla base della malattia, ma in questo senso il polmone è un bersaglio privilegiato. Nel lupus possiamo avere vasculiti, capillariti, emorragie polmonari.
- Ci sono poi una serie di malattie associate ad *assunzione di particolari farmaci*: alcune sono più note per frequenza, ad esempio l'amiodarone dà delle patologie polmonari che possono essere severe; il metotrexate può dare delle forme di interstiziopatia molto simile alle polmoniti da ipersensibilità.
- Ci sono inoltre delle forme dette *primitive, o idiopatiche*, come la sarcoidosi e tutta una serie di altre malattie fibrosanti o non del polmone che vengono definite con acronimi che sono la semplificazione di nomi spesso non coerenti con la natura della malattia.
- Poi c'è il grosso capitolo delle malattie legate all'*inalazione di sostanze nocive*, che possono dare delle reazioni negative nel polmone, che sono spesso-ma non sempre-occupazionali (*qui il professore fa l'esempio del soggetto che inala sostanze nocive costruendo modellini di aeroplano: chiaramente in questo caso non è una malattia occupazionale*). Si dividono a seconda del tipo di inalato: parliamo quindi di asbestosi nel caso dell'asbesto, silice per la silicosi e così via. Sono molto numerose, e sono essenzialmente legate a un effetto infiammatorio che le sostanze che si accumulano nel polmone possono produrre: lo fanno tramite alterazione del microambiente, scatenamento di produzione di citochine normalmente non previste nell'omeostasi polmonare e quindi stimolo dei fibroblasti, produzione di collagene quindi possibile evoluzione di tipo fibrotico.

La *fibrosi del polmone* è più deleteria di quanto non sia la fibrosi in altre sedi: se una fibrosi a livello del derma può portare a ispessimento-con ovviamente delle conseguenze negative-a livello del polmone la fibrosi è molto importante perché impedisce quella che è la naturale funzione di mantice del polmone, dal momento che la *perdita la elasticità è direttamente proporzionale alla perdita di funzione*.

Se noi impediamo al mantice polmonare di funzionare, impediamo all'aria e quindi all'ossigeno di entrare nel polmone, e non avviene lo scambio con il sangue dei capillari: quindi tutto ciò che interferisce col mantice, non solo la fibrosi ma anche, ad esempio, un blocco esterno per difetti dello scheletro o per un'alterazione muscolare, si ripercuote immediatamente sulla funzione primaria, che è quella dello scambio di gas; è molto importante notare che la funzione di mantice, quindi il movimento del polmone, è collegata direttamente, per vie metaboliche che si stanno chiarendo, con la possibilità di rigenerazione delle componenti tessutali, sia epiteliali che mesenchimali: le pathway che vengono utilizzate dal tessuto per rigenerarsi dopo il danno sono collegate con il movimento, e possono essere iperesprese o ipoesprese in diverse malattie. L'*attivazione* delle pathway fibrogeniche nelle malattie fibrosanti sono focalizzate, di solito, nelle zone dove è *maggiore lo stress meccanico*, mentre nell'enfisema c'è un *difetto* delle pathway che sono stimulate dal movimento. Tornando alle forme idiopatiche, abbiamo poi tutta una serie di malattie fibrosanti, come la fibrosi polmonare idiopatica particolarmente frequente e grave.

La classificazione di tutte queste malattie cambia a seconda della “porta d'entrata”: quindi per il radiologo ci sarà una certa classificazione, il reumatologo ne avrà una sua e così via. Negli ultimi 20/30 anni abbiamo assistito a un notevole aumento della quantità di dati, per cui si stanno chiarendo diversi aspetti che permettono di classificare meglio e in modo più logico queste malattie. Quindi ora, insieme al mondo della pneumologia, proponiamo questa classificazione, che suddivide le malattie interstiziali (quindi non le ostruttive, non le infettive, non le neoplastiche) in *due grosse branche: infiammatorie e non infiammatorie*.

### MALATTIE INTERSTIZIALI INFIAMMATORIE

Parliamo di malattie interstiziali infiammatorie dove c'è evidenza di un meccanismo che coinvolga iperespressione o ipofunzionalità del sistema infiammatorio, meccanismo che è alla base dell'alterazione del micro ambiente polmonare e che porta quindi a una perdita di funzione con sviluppo di malattia.

1. Le prime che possiamo indicare sono quelle *da ipersensibilità* come quelle *granulomatose*, quindi da ipersensibilità di tipo 4: abbiamo produzione di citochine che stimolano l'accumulo e la differenziazione dei macrofagi epitelioidi e la formazione di un granuloma a cui si associano dei linfociti. Queste formazioni granulomatose sono tipiche della tubercolosi, dove però l'agente eziologico che stimola questa reazione da ipersensibilità è il micobatterio, mentre nella *sarcoidosi*, che viene considerata una malattia idiopatica, non è noto l'agente: si può definire come una granulomatosi non necrotizzante, ad eziologia ignota, che può colpire diversi organi, tra cui molto frequentemente il polmone. Il polmone è colpito con morbilità piuttosto notevole, può insorgere in alcuni casi fibrosi polmonare e una quota -fortunatamente non elevata- di pazienti diventa *end stage lung*, “polmone finale”, che può essere molto grave. La *berilliosi* è una sarcoidosi di cui però si conosce l'agente eziologico. Inoltre mentre la berilliosi è essenzialmente polmonare, nella sarcoidosi possono essere colpiti diversi organi. La *polmonite da ipersensibilità*, di cui abbiamo parlato in altre lezioni, è una malattia di cui si conoscono gli agenti scatenanti: sono una lunga serie, tra cui deiezioni di uccelli (delle proteine contenute nelle deiezioni), miceti che si possono sviluppare nel fieno, e altri. È sempre da ipersensibilità di tipo quarto anche se c'è una componente di immunocomplessi, cioè sono coinvolte le precipitine.
2. Sempre tra le infiammatorie possiamo aggiungere le *malattie correlate al fumo di sigaretta*: queste sono la *DIP*, *polmonite interstiziale desquamativa* e la *RB-ILD*, *interstiziopatia diffusa del polmone associata a bronchiolite respiratoria*. Il fumo agisce in questo caso come sostanza che favorisce l'accumulo di macrofagi che fagocitano sostanze presenti nel

fumo, e che possono produrre citochine, portando a un danno al parenchima e quindi all'interstiziopatia.

3. Abbiamo alcune forme dette *idiopatiche*, che in questa classificazione vengono messe tra le infiammatorie: questo perché il meccanismo patogenetico prevede un accumulo importante di linfociti, e nella loro diagnostica viene contemplato come dato importante la determinazione della linfocitosi polmonare attraverso l'analisi del BAL. Il BAL è il lavaggio bronchiolo alveolare: si immette un certo volume di soluzione fisiologica nel polmone, poi la si recupera e all'interno di questa si conta il numero di cellule infiammatorie, che sono in maggior parte, per circa il 90%, macrofagi alveolari: quando i linfociti sono più di un tot, più del 20-30%, capiamo che c'è alterazione del microambiente. In questo caso abbiamo infiltrazione di linfociti CD4+ e CD8+, che sono espressione di diverse malattie: ad esempio nella malattia idiopatica *COP (Cryptogenic Organizing Pneumonia)* il polmone vede aumentata la quota linfocitaria, linfociti che possono essere sia CD4+ che CD8+, e quindi si può ipotizzare una genesi infiammatoria (*poco chiaro, NdR*). Ciò è confermato dal fatto che una terapia intensa ma limitata nel tempo con steroidi risolve la il problema polmonare. Le autoimmuni, lo dice la parola stessa, hanno una correlazione stretta con alterazioni del sistema immune. Inoltre molte di quelle particolari malattie associate all'assunzione di farmaci hanno anch'esse alterazioni del sistema infiammatorio: infatti anche in questo caso la terapia conferma la genesi, ovvero con gli steroidi ho un miglioramento, con o senza associazione di farmaci immunomodulatori.

### MALATTIE NON INFIAMMATORIE

Altro grosso gruppo sono le non infiammatorie, e possiamo dividerle in due gruppi. Nel primo gruppo è noto -o almeno ragionevolmente ipotizzabile- un ruolo significativo da parte di *alterazioni genetiche* (e quindi parliamo di alterazioni di tipo metabolico, in cui ad esempio c'è deficit o aumento di particolari sostanze) o legate come in malattie simili a neoplasie ad alterazioni di particolari geni (*non ha senso, me ne rendo conto, ma senza slides non sono riuscita a capire cosa volesse dire, NdR*). Questi geni sono stati individuati chiaramente per alcune di queste malattie. Alcune sono molto rare, altre rare, altre meno. Ne vediamo alcune:

1. *Microlitiasi alveolare*: abbiamo la mutazione del gene SLC34A2 (...non comprensibile...)
2. *Congenital alveolar proteinosis*: mutazione del surfactant protein B o del GM-CSF receptor.
3. *Linfangioleiomiomatosi*: mutazioni del gene della TSC1 e 2.
4. *Istiocitosi a cellule di Langerhans e Erdheim Chester disease*: c'è un accumulo di cellule dendritiche e macrofagi, e mutazione dell'oncogene BRAF che nel caso della Erdheim Chester avviene in tutti i casi, nell'Istiocitosi in più del 50% dei casi.

Poi abbiamo una seconda "scatola", in cui ci sono *malattie complesse multifattoriali* in cui si associano diverse componenti: una *predisposizione genetica*, che può essere totale o parziale, eventi biologici particolari come la *senescenza cellulare* e infine l'esaurimento legato all'*invecchiamento precoce* di componenti del polmone. Queste danno delle interstiziopatie di tipo pediatrico: il bambino si ammala e nelle forme più gravi muore precocemente per malattie in cui è nota non tanto la predisposizione genetica quanto proprio il difetto genetico. Queste (malattie) possono essere *familiari* o *non familiari*. Quelle pediatriche sono spesso non familiari, perché il decorso è rapido e quindi "non si fa in tempo a fare la famiglia", mentre le forme familiari, pur avendo alcuni dei geni coinvolti nelle forme pediatriche, presentano mutazioni che sono diverse, meno compromettenti la funzione del gene coinvolto, e quindi i pazienti possono arrivare alla vita adulta;

se la mutazione è di tipo germinale parliamo di forme familiari, se invece la mutazione non c'è, ma è mimata da un insieme di predisposizione genetica legata al coinvolgimento di diversi geni come polimorfismi di alcuni geni -come ad esempio il gene che codifica per la *mucina 5b* nella fibrosi polmonare idiopatica- abbiamo quindi una componente genetica meno evidente, ovvero di predisposizione genetica, che *DEVE* essere associata ad una componente di tipo ambientale, che in queste malattie è costituita essenzialmente dal *tabagismo*: l'esposizione al fumo di sigaretta provoca un'accelerazione della senescenza cellulare a livello polmonare che, associata a una predisposizione genetica, portano a un precoce invecchiamento dell'organo, e a una malattia che è identica a quella delle forme familiari. Comunque è un capitolo complicato, ne parleremo più avanti in maggior dettaglio.

*Domanda:* Perché le forme pediatriche, che sembrano avere un'ereditarietà monogenica, sono classificate nel secondo gruppo e non nel primo?

*Risposta:* perché sono molto simili a quelle familiari, ad esempio, vedete qui, mutazioni o deficiency di alcune proteine del surfactante, che sono gli stessi geni coinvolti nelle forme familiari di fibrosi polmonare idiopatica! Però l'obiezione è corretta, nel senso che anche le familiar adf (? *Non comprensibile*) potrebbero essere messe nel primo box: ma le mettiamo in questo secondo perché si vogliono associare a quelle sporadiche, che hanno come effetto finale una malattia identica in cui però la componente genetica e ambientale non è 100%-0% ma 50%-50%.

Poi le forme familiari sono definite dalla presenza di diversi familiari coinvolti, affetti da malattie polmonari: esiste una fibrosi polmonare sporadica, dove "non sono affetti la mamma, la zia, il cugino", in cui però si evidenzia l'alterazione di uno di quei geni.

Nel momento in cui vogliamo razionalizzare tutto il capitolo della patologia polmonare in cui ci sia il coinvolgimento di questi geni, di questi meccanismi, allora possiamo mettere queste malattie nel box 2.

Adesso torniamo alle forme infiammatorie, e vediamo la sarcoidosi.

## **SARCOIDOSI**

Questa è una malattia che può coinvolgere numerosi organi, con netta prevalenza di fibrosi nel polmone: è una *malattia sistemica granulomatosa ad eziologia ignota*, caratterizzata dalla presenza di *granulomi epitelioidi multipli, uniformi, non caseificanti*: questo li distingue dal granuloma epitelioidico della tubercolosi, ma attenzione che dentro può esserci un po' di necrosi! Necrosi che però non è di tipo caseoso. Quindi è *sistemica*, ma ne parliamo nel polmone perché il coinvolgimento di quest'organo è molto frequente, e nel polmone la malattia può presentarsi in modo particolarmente grave.

Gli organi colpiti possono essere i *linfonodi intratoracici, il polmone, la cute e l'occhio*. Queste quattro localizzazioni fanno più del 90%, però può localizzarsi anche in linfonodi non toracici, nel cuore, nel cervello, nel fegato, e a seconda della localizzazione cambia la prognosi: ovviamente una granulomatosi che si sviluppa all'interno del fegato o nel derma o nel grasso avrà meno rilevanza di una che si sviluppi nel sistema nervoso centrale o nel miocardio, lesioni che potranno portare ad alterazioni cardiache da sarcoidosi.



Questa è una review del 2007, periodo in cui era una malattia molto studiata, quindi probabilmente da allora non ci sono grandissime novità: il *granuloma* è l'espressione morfologica di una reazione di ipersensibilità di tipo 4, cioè di produzione di citochine che stimolano l'accumulo in situ di macrofagi, ne stimolano la differenziazione, la secrezione e anche l'azione profibrotica: infatti il granuloma sarcoideo è spesso circondato da una "buccia" di fibrosi di collagene. Normalmente il granuloma è indotto da/al suo interno contiene linfociti T CD4+, quindi di tipo Helper, e 1 di tipo Th1. Il significato biologico finalistico, se ce n'è uno, del granuloma epitelioido, è quello di contenimento e limitazione dell'antigene; morfologicamente si vede l'accumulo di linfociti, che sono tondi, che possono essere T o B a seconda della localizzazione del granuloma all'interno del linfonodo.

Attorno al granuloma e al suo interno si notano queste cellule più scure, con nucleo piccolo, che sono linfociti T Helper: sono all'interno di questa formazione fatta di cellule giganti, che sono dei macrofagi epitelioidi uniti l'uno all'altro, che quindi si riproducono ma non si dividono.

Il granuloma è provocato da un flusso di *macrofagi giovani*, quindi non parliamo di cellule macrofagiche residenti nel linfonodo o nel tessuto! Per esempio nel sistema nervoso non è la microglia a formare il granuloma... ma c'è appunto questo afflusso di monociti in parte proliferanti che circolano nel sangue periferico, stravasano nel tessuto, vanno incontro a differenziazione indotta dallo stimolo delle citochine prodotte dai linfociti T (come l'IFN  $\gamma$ ) e formano questa "pallotta" di macrofagi.

Il granuloma sarcoideo è un marker morfologico, nel senso che la malattia viene diagnosticata per la presenza di granulomi necrotizzanti.

I marker macrofagici chiaramente ci evidenziano e confermano la natura del granuloma, e parliamo di macrofagi che sono in parte differenti dalle (...*incomprensibile*, NDR).

I linfociti T CD4+ si trovano all'interno di questi granulomi, sono interessati nel senso che si trovano aumentati all'interno del BAL: (immaginate) questi rossi e blu scuri sono linfociti. Nel BAL, nelle forme "recenti" di sarcoidosi polmonare si possono trovare delle linfocitosi notevoli, con 30-40% di linfociti, e quindi può dare un contributo diagnostico sull'attività della malattia.

Ci sono discussioni infinite a proposito della valutazione e della conta linfocitaria dei BAL.

Sicuramente ciò fornisce anche una spiegazione di tipo patogenetico su come si sviluppa la malattia, nel senso che abbiamo evidentemente un meccanismo di trapping polmonare sui linfociti CD4+, i quali diminuiscono in periferia. Quindi il sangue periferico, nella sarcoidosi attiva, vede diminuire i linfociti, perché vanno ad accumularsi nel polmone, dove provocano accumulo di questi granulomi con intorno una fibrosi più o meno importante che può compromettere la funzione del polmone, la funzione di scambio: il risultato finale, quindi, è che *funzionalmente è una malattia restrittiva*.

Normalmente la biopsia polmonare, chirurgica, nella sarcoidosi non deve essere fatta: ottenere una biopsia chirurgica nella sarcoidosi è ai limiti della "malpractice", evidentemente il percorso diagnostico non è stato sufficientemente accurato: la *diagnosi* di sarcoidosi, quella polmonare almeno, si basa essenzialmente sul *quadro radiologico*, sul BAL se disponibile, che dà anche la stadiazione della malattia: il reperto del *granuloma è importante per una diagnosi certa*, non è detto però che il luogo migliore per reperire i granulomi sia il polmone (ricordiamoci che è una malattia sistemica!): se ad esempio nello stesso paziente ci sono lesioni cutanee, o anche lesioni oculari, nella congiuntiva, posso andare lì a fare un esame invasivo, perché sono ovviamente zone più

accessibili rispetto al polmone. In caso di dati negativi su queste zone, si può ricorrere all'esame del polmone, ma con *biopsia transbronchiale*.

La *stadiazione radiologica*: nel 1<sup>a</sup> stadio sono coinvolti i linfonodi mediastinici, all'interno dei quali avviene l'espansione clonale dei linfociti T; dopodiché avviene l'espansione al parenchima polmonare, e quindi abbiamo il 2<sup>a</sup> stadio in cui c'è anche il coinvolgimento polmonare, con i granulomi.

Sicuramente hanno un ruolo importante IL-2, IFN  $\gamma$  e TNF: una cosa interessante è che nel momento in cui la *malattia diventa cronica e fibrosante si ha uno switch da Th1 a Th2* che può essere importante nel monitoraggio della malattia.

*Domanda*: qual è il 3<sup>a</sup> stadio radiologico? Un'ulteriore espansione del coinvolgimento polmonare o addirittura la fibrosi?

*Risposta*: quando c'è la fibrosi polmonare abbiamo il 4<sup>a</sup> stadio, di solito vediamo lo stadio 3, "linfonodi-parenchima-parenchima".

*Domanda*: quindi sempre riguardo ai quadri radiologici, il primo stadio solo i linfonodi, il secondo stadio parenchima con i linfonodi, il terzo solo parenchima e il quarto?

*Risposta*: Parenchima "grave", con un quadro di interstiziopatia fibrosante.

Specialmente per alcuni tipi, per alcune forme di sarcoidosi -perché non c'è una sola forma di sarcoidosi- ci possono essere delle associazioni genetiche di tipo predisponente, quindi associazione con particolari antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità, per cui per alcune forme acute autorisolventi di sarcoidosi si riscontra un aumento dell'HLA D8, e comunque in altre forme ci sono altri tipi di associazione, cosa che nella berilliosi è particolarmente evidente; per cui nella malattia cronica da *esposizione a berillio* abbiamo delle alterazioni e dei tipi di HLA che danno anche ragione della predisposizione a un'ipersensibilità: il berillio, evidentemente, ha un'associazione particolare con alcuni epitopi degli HLA, e quindi si scatena l'ipersensibilità. Voi sapete che gli epitopi interagiscono con gli HLA per poi indirizzare la reazione immune corrispondente.

## **LAM: LINFANGIOLEIOMIOMATOSI**

Malattia rara, colpisce *esclusivamente il sesso femminile*, è una malattia che è geneticamente correlata alla sclerosi tuberosa, è essenzialmente una malattia polmonare e fa parte delle cosiddette "*malattie da PEC*", da cellule (*epitelioidi, NdR*) perivascolari, un particolare tipo di cellula che si osserva solo in presenza di una alterazione del pathway mTor legata alla perdita del controllo dato da TSC1 e TSC2. È una malattia della donna fertile, anche se ci sono dei casi che possono arrivare anche in tarda età, è una malattia grave, definita dai radiologi come "*cistica*": lo possiamo capire dalle immagini, dove si vedono questi buchi regolari che tarmano il polmone diminuendone la funzionalità; sottraggono quantità di parenchima, e in più queste cisti comprimono il parenchima intorno e interferiscono con la funzionalità polmonare. Inoltre sono perilinfatici, quindi interferiscono con il flusso della linfa all'interno del sistema linfatico polmonare che, come sapete, passa nell'interstizio sottopleurico e negli assi centrolobulari: l'interferenza di questo può portare all'accumulo di linfa nel polmone. Quindi *malattia rara, progressiva, cistica, dei polmoni*,

delle donne in età premenopausale. È caratterizzata da infiltrazione di cellule particolari, con fenotipo unico, in quanto coesprimono:

- *marcatori di tipo muscolare* (actina mucolo liscio-specifica ed altre proteine contrattili),
- *marcatori di melanogenesi*, in particolare l'HMP-45 e l'S-100, che sono marker che utilizziamo noi patologi nella diagnostica dei melanomi: ma queste non sono cellule melanocitiche, non hanno una genesi neuroectodermica! Sono mesenchimali, ma esprimono in modo aberrante questi marcatori di melanogenesi.
- Contemporaneamente possono avere una *componente di tipo adipocitario*.

Le lesioni che esprimono questa triade di marcatori si sviluppano essenzialmente nella sclerosi tuberosa nel rene, e vanno sotto il nome di *angiomiolipomi*, che sono dei tumori più o meno benigni che hanno le stesse caratteristiche, gli stessi marcatori presenti nella linfangioleiomiomatosi, sebbene gli angiomiolipomi renali non siano invece esclusivi del sesso femminile. Lesioni simili sono state descritte sporadicamente in molti altri organi: nel polmone la malattia si esprime essenzialmente come linfangioleiomiomatosi. "*Linfangio-*" perché, come detto prima, c'è un'associazione con il sistema linfatico, "*-leiomiomatosi*" per l'espressione dei marcatori.

Abbiamo qui il complesso TSC, Tuberos Sclerosis Complex, costituito da TSC1 e TSC2: questi sono inibitori del Rheb che è un attivatore dei mTor; in assenza del controllo da parte di TSC abbiamo una sovraespressione di mTor, che quindi va ad interferire con la proliferazione di queste cellule. La conoscenza di questi meccanismi ha portato anche all'individuazione di una potenziale via terapeutica, andando a inibire l'mTor-pathway e quindi a sviluppare farmaci come la Rapamicina, che inibiscono appunto questa via. Quindi la patogenesi è di tipo genetico ma può essere anche di tipo sporadico, ovvero la mutazione può non essere germinale e quindi colpisce solo una quota di cellule mesenchimali, che sono deregolate e vanno a proliferare e ad accumularsi nel polmone, formando quelle cisti attorno ai vasi linfatici.

## **ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGERHANS**

L'altra malattia polmonare che dobbiamo citare è l'Istiocitosi a cellule di Langerhans: i precursori delle cellule di Langerhans, che sono cellule dendritiche, possono andare incontro a mutazioni del BRAF, mutazione che dà un vantaggio rispetto all'apoptosi: si accumulano dove vengono richiamate, e nel polmone un forte attrattore di questo comparto cellulare è il *fumo di sigaretta*. Si formano quindi noduli, che in seguito si cavitano dando luogo a una *malattia cistica*. Quindi la diagnosi differenziale tra malattie cistiche, per un radiologo non molto esperto, è tra istiocitosi e linfangioleiomiomatosi. Le cisti sono diverse, quelle della LAM sono più tonde, regolari, quelle dell'Istiocitosi sono più angolate, più irregolari; Inoltre si formano per vie diverse: nell'Istiocitosi è o la dilatazione di un bronchiolo o lo sfiancamento di un grosso nodulo con produzione di citochine e induzione di fibrosi.

Tutte e due possono trovarsi in pazienti giovani, ma se è un maschio con una malattia cistica non si ipotizza una LAM, e sicuramente c'è un'elevata prevalenza tra i fumatori, tra i giovani fumatori: evidentemente il fumo contribuisce all'accumulo di questi precursori, i quali sono favoriti nella loro espansione clonale da questa mutazione del gene BRAF.

Questo è un lavoro che dimostra la mutazione BRAF nelle cellule di Langerhans pubblicato nel 2010. L'Istiocitosi a cellule di Langerhans colpisce molto frequentemente la cute, i linfonodi, l'ipofisi, è una malattia che può essere sistemica: la forma polmonare è sempre stata considerata

diversa dalle forme istiocitiche ematologiche, in quanto caratterizzata dalla giovane età e dall'associazione molto forte con il fumo di sigaretta; e quindi è sempre stata considerata una malattia infiammatoria, da mettere nella "prima scatola".

L'evidenziazione, in più del 50% dei casi, di un'alterazione genetica di un oncogene, la pone chiaramente all'interno di una patogenesi di tipo oncologico, quindi *genetico*, non sicuramente di tipo "infiammazione in risposta al fumo di sigaretta". Il fumo di sigaretta può essere considerato un fattore che richiama nel polmone il clone che si è evidentemente prodotto da qualche altra parte e un'azione simile dello stesso oncogene caratterizza la patogenesi dei nevi e del melanoma.

Il nevo è caratterizzato da un blocco della proliferazione legato all'attivazione del BRAF sul fenomeno definito come "senescenza cellulare", quindi si ha un blocco del ciclo cellulare e il clone non prolifera più di tanto, non diventa un tumore maligno, perché è bloccato dalla senescenza, che è evidenziata dall'accumulo di inibitori, come p16 e p21, all'interno della lesione. Quando si perde questo meccanismo di senescenza si ha una possibile trasformazione in melanoma.

Proprio recentemente è uscito questo lavoro nel quale si vede che, come nel nevo e nel melanoma, anche nell'istiocitosi il BRAF è capace di indurre questo meccanismo di senescenza, che tiene l'istiocitosi contenuta in alcune forme aggressive -chiamiamole linfomi con istiocitosi (*non ne sono sicurissima, NdR*)-. La perdita di senescenza induce come nel nevo la sequenza benigno-maligno.

La senescenza produce anche un'alterazione nella produzione di citochine, con una produzione abnorme di queste sostanze: si può parlare di tempesta citochinica, che va ad alterare il microambiente, portando, nel polmone, a lesioni molto maggiori rispetto a quelle giustificabili dalla quantità di neoplasia.

Quindi è un tumore (...*incomprensibile, NdR*), con genetica oncogenica, quindi alterazione di un oncogene, dove abbiamo un blocco di senescenza che peraltro induce la produzione di citochine che richiamano le cellule infiammatorie, tra cui gli eosinofili - infatti l'istiocitosi a cellule di Langerhans viene chiamata anche *granuloma eosinofilo*!

## **ERDHEIM-CHESTER DISEASE**

È una malattia rara, di tipo sistemico, in cui c'è un accumulo di macrofagi nelle ossa lunghe e nel polmone, in cui induce la formazione di *cotenne sottopleuriche*, molto spesse, che possono incarcerare l'organo compromettendone la funzione in modo molto significativo, limitandone l'elasticità.

La malattia è legata all'accumulo di *macrofagi schiumosi* all'interno del tessuto, e vedete che nella maggior parte dei casi è coinvolto l'oncogene BRAF nella sua mutazione V600e, la stessa del nevo, dell'Istiocitosi, la stessa che riscontriamo nella Hairy cell Leukemia (una leucemia cronica). Questo ci spiega la natura della malattia, ci dà un forte e importante marker diagnostico, perché non è sempre facile dimostrare questi macrofagi schiumosi come parte di una proliferazione legata alla malattia di Erdheim-Chester, e ci fornisce anche ipotesi di tipo patogenetico, ci fa capire perché induce fibrosi nel polmone: sempre per la perturbazione della produzione citochinica legata alla senescenza cellulare, che colpisce i macrofagi, o meglio, dei precursori. Infine ci fornisce anche una strategia terapeutica: in questo recentissimo lavoro, è descritta l'efficacia del Vemurafenib nella Erdheim-Chester disease multisistemica e refrattaria e nell'Istiocitosi a cellule di Langerhans che porti la mutazione v600: si vede un miglioramento netto, dopo il trattamento, delle alterazioni a

livello delle ossa lunghe; si vede inoltre il quadro radiologico tipico della Erdheim-Chester, con questa *translucenza delle ossa lunghe* ma anche *lesioni polmonari*.

## **MICROLITIASI ALVEOLARE**

Tra le tante interstiziopatie, questa è una molto particolare perché di facilissima diagnosi. È una malattia molto severa, in cui vediamo questi accumuli, questi sassetti o “*stone*”, *all'interno degli alveoli*. C'è un'alterazione dell'equilibrio di trasporto dei cationi, con formazione di *calciosferiti*. Il quadro radiologico è molto tipico, il radiologo vede subito questo accumulo di sassi, il gene è *SLC34A2*, che codifica per un *co-trasportatore sodio/fostato* e quindi altera l'equilibrio dei cationi causando l'accumulo di questi microliti. La prognosi è severa, porta a progressiva dispnea e a un *quadro restrittivo*, con perdita di funzione polmonare.

## **PAP (PROTEINOSI ALVEOLARE)**

Anche questa patologia è legata a geni noti e caratterizzata dall'accumulo di *sostanze proteiche all'interno dell'alveolo*, con un paziente che quindi “*affoga*”, anziché avere aria negli alveoli ha questa palude di proteine. Spesso è pediatrica, ed è legata a due tipi di anomalie: una è nel gene della *proteina del surfattante di tipo B*.

Il surfattante è questo complesso di proteine molto importante per varie funzioni nel polmone: per quanto riguarda la tensione superficiale dell'alveolo, ma anche per la funzione di difesa dalle infezioni, l'equilibrio della composizione del muco che il battito ciliare va ad eliminare ecc...

Diverse di queste malattie di cui parliamo vedono alterazioni in questi geni del surfattante: l'SP-B porta, come già detto, all'accumulo di sostanze proteiche nell'alveolo.

Un altro gene che porta a una malattia molto simile, caratterizzata da accumulo di proteine nell'alveolo, coinvolge il gene *CSF*, *recettore comune del GM-CSF e dell'IL-3 e IL-5*, ma il meccanismo è diverso: induce una carenza funzionale del macrofago alveolare, cioè il *macrofago non riesce a spazzare via le proteine* che quindi queste si accumulano.

Dunque abbiamo due forme: una di difetto del macrofago, molto più spesso *pediatrica*, e una forma *simile*, nell'adulto, è legata a malattie autoimmuni, ad autoimmunità, contro il GM-CSF receptor, che porta a un deficit del macrofago alveolare: questo deficit però si estrinseca in modo completo specialmente nel fumatore, presumibilmente perché nel fumatore si altera il blocco degli autoanticorpi, che quindi riescono ad arrivare all'alveolo. Quindi l'autoimmunità induce un difetto di macrofagi come scavenger delle proteine, il cofattore fumo aumenta la probabilità che gli autoanticorpi arrivino al parenchima polmonare.

---

## **Lezione di Anatomia patologica II del 5/5/2014 (1)**

---

*Sbobinatore: Pizzini Michela. Revisore: Caridha Denis.*

*Argomento: **PATOLOGIA POLMONARE NON NEOPLASTICA (parte 2).***

*Professore: .*

Professore: Marco Chilosi

Sbobinatore: Pizzini Michela

Revisore: Caridha Denis

## **PATOLOGIA POLMONARE NON NEOPLASTICA** (parte 2)

La scorsa lezione abbiamo inquadrato le patologie non neoplastiche del polmone cercando di capire l'importanza della patogenesi. Le abbiamo classificate in infiammatorie e non infiammatorie e nell'ambito di quest'ultime ne sono state viste alcune.

Quelle di cui parleremo oggi sono legate alla senescenza:

1. **L'enfisema/ BPCO (COPD in inglese)**
2. **La fibrosi polmonare idiopatica** (il professore non tratterà quest'ultima a lezione ma raccomanda di studiarla bene, ndr).

Sono due malattie multifattoriali che colpiscono essenzialmente persone anziane.

Con l'evoluzione delle conoscenze, in letteratura sta emergendo l'inquadramento di tali due sindromi legate all'accelerazione del processo di senescenza polmonare.

### **ENFISEMA**

È una patologia per la quale esistono diversi punti di vista: il pneumologo ne guarda l'aspetto funzionale, il patologo predilige un inquadramento centrato sulla patogenesi.

Essenzialmente l'enfisema è un allargamento degli spazi alveolari, allargamento a sua volta legato a vari meccanismi, tra cui:

- ***Air trapping***, cioè un fenomeno di intrappolamento dell'aria nell'alveolo;
- Lo **sfiancamento della componente elastica mesenchimale** dell'interstizio.

Essenzialmente l'enfisema è una perdita di elasticità del parenchima polmonare, che compromette in modo significativo la sua funzione di mantice e quindi porta a una insufficienza respiratoria.

Inoltre l'enfisema è spesso (se non sempre) accompagnato da una patologia che colpisce le vie aeree (bronchi e bronchioli), non per niente la BPCO viene suddivisa in componente di bronchite cronica e enfisema; un terzo protagonista che di recente si è venuto ad affermare è il coinvolgimento delle piccole vie aeree, quindi i bronchioli, una componente molto importante nel contribuire all'allargamento irreversibile degli spazi alveolari proprio per un meccanismo di *air trapping* e di incapacità di ritorno elastico.

Quindi parliamo di una condizione che determina perdita di funzione del parenchima polmonare per dilatazione degli alveoli.

## **TIPI DI ENFISEMA:**

sono diversi, di cui ricordiamo i due principali:

1. **Enfisema pan-acinare**
2. **Enfisema centro-acinare**

Il centro-acinare classicamente si collega alla BPCO (tipica malattia dell'anziano correlata all'abitudine al tabagismo), quello pan-acinare è di tipo genetico, legato all'inattivazione del gene che codifica per l'alfa1-antichimotripsina; viene così a mancare il meccanismo di difesa contro enzimi, in particolare l'elastasi prodotta dai macrofagi durante l'infiammazione, capace di digerire la componente elastica interstiziale. Essendo questo enfisema su base genetica, esso non sarà caratteristico dell'età avanzata, ma può colpire giovani.

Quindi i due tipi di enfisema sono l'uno su base genetica e l'altro da senescenza precoce del polmone.

- La patogenesi dell'enfisema pan-acinare è quindi genetica, ben definita e nota da molto tempo; è peraltro una forma piuttosto rara (riguarda circa 1 % dei pazienti con enfisema). Come detto, alla base vi è l'incapacità di inibire l'elastasi, da cui ne deriva la perdita di elastina.

Questo meccanismo ha guidato anche l'interpretazione della patogenesi dell'altro 99% degli enfisemi, ossia quelli senili; in realtà non tutti sono concordi nel pensarla così, anzi! È un errore credere nell'ipotesi che l'enfisema derivi da un processo infiammatorio: neutrofili, macrofagi e altri componenti infiammatori vedremo che centrano poco con questa malattia.

- Il centro-acinare, invece, è l'enfisema che si riscontra sempre o quasi in associazione alla BPCO (broncopneumopatia cronico-ostruttiva), caratterizzata quindi da ostruzione e broncopneumopatia cronica.

La componente bronchitica associata a quella enfisematosa con la complicazione di fenomeni anche di tipo asmatico è la triplice componente che fa discutere continuamente la pneumologia internazionale alla ricerca della soluzione del problema.

Se consideriamo l'enfisema genetico e tutta una serie di dati ricavabili dalla letteratura, la comprensione patogenetica (sebbene semplicistica) può dare un buon inquadramento di questa malattia complessa.

Nella forma genetica il gene dell'antiproteasi è inibito, in altre parole questo significa che vi è un'attivazione anomala dell'elastasi con consumo di elastina.

L'ipotesi dell'enfisema non genetico è che ci sia una mancanza di produzione dell'elastina più che un aumento di consumo della stessa. La carenza di produzione di elastina sembra legata a una alterazione della capacità di rinnovo da parte della componente mesenchimale del parenchima legata alla senescenza.

La BPCO (o COPD) è caratterizzata da una infiammazione cronica leggera delle vie aeree, del parenchima e dei vasi polmonari. L'infiltrato infiammatorio (neutrofili, macrofagi e altre componenti) giustificerebbe la distruzione dei setti alveolari con meccanismo (di alterato rapporto, ndr) proteasi/antiproteasi, in analogia a quanto si osserva nella forma genetica.

Sicuramente nelle forme senili vi è una concorrenza di più fattori, tra cui:

- L'età: la malattia si sviluppa in pazienti che hanno più di 50-60 anni circa e più l'età va avanti e più la forma di enfisema diventa più grave e statisticamente probabile.
- Il fumo di sigaretta e le sue sostanze ossidanti, note in quanto aumentano l'invecchiamento, stimolano l'attivazione del meccanismo di invecchiamento che in realtà può essere anche una sorta di meccanismo di difesa nei confronti dei tumori nelle cellule stimulate da oncogeni (come visto nella lezione precedente).

Per quanto riguarda il primo punto, lo scorrere del tempo correla con l'accumularsi del numero dei cicli replicativi delle cellule staminali: ogni volta che si replicano, le *stem cells* producono un accorciamento dei telomeri; quando viene raggiunto un limite critico (che dipende anche dalla predisposizione genetica), l'accorciamento dei telomeri produce l'attivazione del pathway della p53 simile o identico a quello che avviene quando abbiamo un danno al genoma. Più l'individuo invecchia, più accumula cicli replicativi con accorciamento progressivo dei telomeri fino ad un certo livello, oltre il quale vi è il blocco del ciclo cellulare. In tali condizioni la *stem cell* non riesce più a replicare e creare nuovo tessuto in modo idoneo, e quindi si ha la senescenza di quella porzione di tessuto.

Coerentemente con questa ipotesi proposta per l'enfisema vanno interpretate anche bronchite e bronchiolite.

Al microscopio si notano i due fronti della patologia:

- dilatazione degli alveoli (enfisema)
- patologia delle vie aeree (airway disease)

Nell'immagine vediamo un bronchiolo sempre associato al centro del lobulo con l'arteriola. Un qualcosa altera la struttura del bronchiolo, il quale si dis-epitelizza, aumenta la componente fibrotica intorno a quella epiteliale, si altera la struttura leiomuscolare che circonda il bronchiolo; per cui il bronchiolo si ostruisce (quindi abbiamo una sorta di bronchiolite di tipo obliterativo) e perde anche la sua capacità di scarico elastico, contribuendo alla perdita funzionale di mantice del polmone. Con l'ostruzione del lume, ne consegue difficoltà di emissione dell'aria e, quindi, quell'*air trapping* che contribuisce a sua volta alla dilatazione degli alveoli.

Guardando invece gli spazi alveolari e, in merito a ciò, le teorie più accreditate per quanto riguarda la patogenesi, vediamo che la BPCO è associata a infiammazione cronica delle vie aeree e del parenchima polmonare, è caratterizzata da un aumento di neutrofili e macrofagi attivati, dei linfociti T e così via. I macrofagi sono marcatamente aumentati nella BPCO e questi giocano un ruolo rilevante nel reclutamento delle altre cellule infiammatorie. Tutto questo può indurre l'apoptosi delle cellule alveolari di tipo 1 attraverso il rilascio di perforine che promuovrebbero l'enfisema.

In realtà questa ipotesi è opinabile.



Infatti, con la possibilità di guardare i tessuti al microscopio, di recente questa visione è stata messa in discussione, anche perché se andiamo a guardare bene nell'enfisema **non** c'è riscontro di cellule infiammatorie (macrofagi, neutrofili e linfociti). Ancora questa ipotesi è resa opinabile in considerazione del fatto che l'apoptosi dei pneumociti di tipo 1 porta notoriamente all'iperplasia dei pneumociti di tipo 2, precursori che reagiscono al danno e alla perdita di epitelio diventando appunto iperplastici (e ipertrofici, ndr).

Osservando un polmone con danno alveolare (come avviene nella ARDS, *acute respiratory distress syndrome*), vi sono una serie di reazioni standardizzate che vanno dall'aumento di permeabilità, quindi un allagamento degli alveoli da parte di liquidi, all'iperplasia pneumocitaria e alla fibrosi interstiziale. Tutto questo non si riscontra nell'enfisema! Nel fumatore vi è la possibilità di avere reazioni di tipo infiammatorio corrispondenti a due tipi di pneumopatie diffuse di tipo interstiziale da fumo, ossia la:

- **Interstitial Lung Disease (ILD)** associata a **bronchiolite respiratoria** (RB, respiratory bronchiolitis) (si osserva spesso nel polmone del fumatore così come nel polmone adiacente al tessuto escisso per neoplasia polmonare); tale bronchiolite respiratoria è caratterizzata dall'infiltrazione della parete intorno ai bronchioli da parte di linfociti e di macrofagi pigmentati.
- Quando il fenomeno è più esteso va sotto il nome di **DIP (*Desquamative Interstitial Pneumonia*)**, che troviamo nella classificazione classica delle polmoniti interstiziali idiopatiche, con accumulo di macrofagi alveolari.

Queste sono sì accumuli di cellule infiammatorie legati al fumo di sigaretta, ma non è il pattern tipico dell'enfisema, della BPCO, in cui si possono avere delle alterazioni da fumo, ma non sono quelle che giustificano lo sfianamento dell'alveolo.

Il termine “desquamative” non è corretto, nel senso che un tempo si pensava che questi accumuli fossero di cellule epiteliali e invece poi si è visto essere macrofagi.

La DIP è una malattia fibrosante, può essere grave, può portare a insufficienza respiratoria ma non ha nulla a che vedere con l'enfisema, se non la comune associazione col fumo di sigaretta.

Il fumo di sigaretta contiene moltissime sostanze, può agire direttamente sul polmone o indirettamente per via sistemica e provoca un tipo di danno che varia a seconda del substrato genetico del fumatore, ma anche da quanto quest'ultimo fuma, cosa fuma, insieme a cosa, se contemporaneamente è esposto ad altri fattori di rischio ambientali; quindi c'è tutta una combinazione di sostanze che alla fine possono comportare danno al parenchima polmonare.

Il fumo può portare a interstizio-patia correlata alla bronchiolite respiratoria, alla DIP, all'enfisema/BPCO, alla fibrosi polmonare idiopatica, al cancro del polmone.

Nell'enfisema/BPCO, se c'è l'infiammazione questa è bronchiale: sicuramente la bronchite cronica ha una componente di tipo infiammatorio, ma nell'enfisema questo è di difficile accettazione.

Inoltre una sorta di dilatazione degli alveoli è stata descritta anche nella polmonite da ipersensibilità in cui il meccanismo di dilatazione è essenzialmente da *air trapping* (l'insufficienza nell'emissione dell'aria determina aumento della pressione a livello del parenchima che sfianca gli alveoli, ma non è un vero enfisema in quanto il meccanismo non è endogeno).

A partire dal 2009 sono emersi una serie di ipotesi e dati che portano a interpretare la patogenesi di queste malattie come legata ad un'accelerazione dei processi di invecchiamento polmonare.

L'individuo nasce, comincia la respirazione, raggiunge la maturità polmonare circa l'età matura e poi il declino polmonare è molto variabile. Esso può essere più o meno accelerato a seconda di diversi fattori tra cui la predisposizione genetica, l'esposizione a ROS (fumo di sigaretta) e molti altri. La condizione di salute del polmone declina fino alla totale disfunzione polmonare in un arco di tempo stimato intorno ai 130-140 anni. Fumando e considerando la predisposizione genetica questo tempo può accorciarsi notevolmente.

La valutazione dell'accelerazione di questo processo può essere fatta guardando all'accorciamento dei telomeri nei leucociti poiché l'invecchiamento del polmone è associato anche a un meccanismo di invecchiamento sistemico dell'organismo.

In un altro lavoro pubblicato recentemente si mette in evidenza come non solo la predisposizione genetica sia importante, ma anche l'eventuale alterazione polmonare durante l'infanzia abbia un certo ruolo, per cui un polmone di un individuo che da piccolo ha sofferto arriverà a una senescenza più precoce (fumare in gravidanza, esporre a tossici il neonato e l'età precoce di inizio al tabagismo sono visti come un grosso problema in quanto correlati al forte sviluppo di queste malattie).

In un lavoro di un paio di anni fa la senescenza precoce del polmone è stata correlata non solo all'enfisema/COPD, ma anche allo sviluppo di malattie fibrosanti (secondo il professore questa interpretazione è abbastanza originale).

Il fumo di sigaretta è da considerare non solo all'origine di patologie polmonari, ma anche alla base di altre malattie correlate a quelle da senescenza precoce (ricordiamo l'oncogenesi, e quindi lo sviluppo dei tumori legato all'invecchiamento del polmone e all'esposizione a sostanze nocive).

Infatti il fumo di sigaretta ha anche tutta una serie di effetti sistemici: nel momento in cui pensiamo a una malattia complicata come la bronchite cronica/enfisema nelle sue tre componenti (che sono bronchite, bronchiolite e enfisema) il fumo di sigaretta può interagire col microambiente in modo diverso, sia con la componente locale sia con quella sistemica. Presumibilmente è facile considerare che la bronchite sia effetto diretto del fumo di sigaretta sulle vie aeree alte e può non essere collegata all'enfisema; un fumatore può arrivare fino alla bronchite cronica (con stimolazione di toll receptor e neutrofili, alterazione del battito ciliare e della produzione di muco) ma non avere la BPCO. Molto spesso però la bronchite cronica si associa all'enfisema, enfisema che si associa più frequentemente ancora con la bronchiolite.

Il fumo di sigaretta produce invecchiamento non solo nel polmone, ma anche a livello di epidermide, pancreas, aumento di incidenza di diversi tumori (esempi sono carcinoma della mammella, leucemia linfatica cronica e molti altri).

Riassumendo, la senescenza cellulare è il meccanismo patogenetico principale di questa classe di malattie tramite danno al DNA con attivazione di pathway di tipo oncogenetico e, vista l'età dello sviluppo della malattia, l'erosione telomerica che segue la replicazione cellulare; disfunzione telomerica che colpisce la replicazione della componente epiteliale, la componente mesenchimale, ma anche la componente immunitaria, proprio per un meccanismo di invecchiamento del sistema immune (*immune aging*) che cambia le proporzioni tra Th1/Th2, macrofagi M1 e M2 e tutta una serie di alterazioni del microambiente legato al sistema immune, il che aumenta la probabilità di malattie autoimmuni.

Quindi nelle patologie che stiamo considerando teniamo sì conto dell'inflammatione ma non semplicisticamente con meccanismo che parte dal fumo, il quale stimola poi i macrofagi a produrre citochine e da quelle deriva il danno, ma l'invecchiamento cellulare a sua volta coinvolge il sistema immune direttamente o indirettamente e quel tipo di squilibrio contribuisce allo sviluppo della malattia spiegandone alcune componenti. Per esempio nell'ipotesi che stiamo considerando, la bronchiolite è essenzialmente secondaria all'invecchiamento della componente microambientale delle piccole vie aeree con perdita di controllo sull'immunità.

La senescenza cellulare può essere seguita con dei marker già visti nelle lezioni precedenti, come gli inibitori del ciclo cellulare etc.

**Epitelio, mesenchima e sistema immune** sono i tre punti critici di tali malattie.

Nella senescenza del polmone il bersaglio principale, cioè il target dell'invecchiamento può essere individuato nella **componente mesenchimale**. Questo porta a una insufficienza di produzione di mesenchima maturo, da cui l'incapacità di formare proteine della matrice extracellulare in quantità e qualità idonee.

(Il professore commenta un lavoro pubblicato nel 2012 in cui l'elastogenesi ridotta è stata correlata alla displasia immuno-ossea di Schimke, una malattia genetica, per cui si osserva un'alterazione enfisematosa legata alla mancata produzione di elastina, che è diversa dall'enfisema da alfa1-deficiency).

Quindi la senescenza del polmone che comporta all'enfisema dovrebbe essere correlata a un bersaglio dell'invecchiamento focalizzato appunto sulla componente mesenchimale.

Da qui potrebbero aprirsi potenziali sviluppi di tipo terapeutico: nel momento in cui si chiarisce che le cellule mesenchimali sono in bersaglio, si può pensare di limitare il danno o controbilanciarlo con un freno all'invecchiamento, ma anche con la ricostituzione.

*Per esempio*, ipotesi di terapia con cellule mesenchimali staminali sono attualmente a livello sperimentale con alcuni studi già in fase di trial clinico al fine di ricostituire la componente difettiva.

Questa ipotesi accomuna la BPCO e l'enfisema ad altre malattie in cui la patogenesi da senescenza mesenchimale è stata ipotizzata e provata, come **l'osteoporosi e l'aterosclerosi**, malattie dell'invecchiamento in cui si conosce il target cellulare e in cui il coinvolgimento di pathway metaboliche è comune.

Sono patologie che spesso concorrono, cioè la BPCO/enfisema ha tutta una serie di comorbidità che ne condizionano l'evoluzione clinica.

*Domanda di uno studente:*

“Ma quindi, secondo questa spiegazione l'enfisema non avrebbe la stessa causa della BPCO. Quindi tali due patologie sarebbero solo accomunate dal fatto che, essendo la BPCO più comune negli anziani, questi ultimi hanno anche più enfisema?”

*Risposta:*

Il problema è dato dal tipo di definizione, perché la malattia BPCO è definita dal punto di vista funzionale come ostruttiva e in cui vi sono le tre componenti: enfisema, bronchite e bronchiolite e le combinazioni tra queste tre definiscono i fenotipi diversi.

Dal punto di vista patogenetico invece si cerca appunto uno schema che giustifichi tutte queste varie componenti, che ovviamente poi dipendono nella loro esplicazione da tutta una serie di cofattori (fumo, genetica, eccetera). Se noi invece individuiamo come caratteristica della malattia solo l'ostruzione, è difficile capire tutta la complessità che ne è alla base. Noi patologi definiamo sempre COPD/enfisema tenendo conto della patogenesi e solo in parte questo corrisponde al mondo della pneumologia, alle sue definizioni e alla clinica.

Tornando all'enfisema non genetico, questo è l'effetto di uno sfiancamento del polmone per un processo di invecchiamento precoce che avviene per diversi motivi: la concausa genetica, il paziente ha iniziato a fumare presto o la madre fumava durante la gravidanza, il paziente ha sofferto da piccolo e così via.

Nell'invecchiamento si produce questo quadro perché c'è una sorta di atrofia progressiva delle stem cells mesenchimali, evento accelerato dai fattori già citati (fumo in primis).

Tali cellule, essendo meno, producono meno elastina, collagene e vasi; quindi abbiamo un **deficit mesenchimale** del tutto paragonabile a quello che vediamo **nell'osteoporosi**. In quest'ultima il deficit mesenchimale porta all'incapacità di produrre osteoblasti e, analogamente, il fumo di sigaretta è un forte induttore di osteoporosi proprio perché accelera l'invecchiamento della componente mesenchimale. Spesso una stessa persona può presentare osteoporosi ed enfisema/BPCO (questo perché in tali diverse malattie vi è lo stesso bersaglio, appunto le cellule staminali mesenchimali).

Nella **fibrosi polmonare**, la quale è più frequente della BPCO/enfisema, il meccanismo è simile ma è il target che è diverso: qui infatti il bersaglio è la cellula staminale epiteliale; il progressivo invecchiamento è legato alla progressiva incapacità della cellula epiteliale staminale di rigenerarsi, il che porta a danno della componente alveolare con pneumociti che cercano di rigenerarsi e diventano iperplastici (abbiamo pezzi di ARDS nella fibrosi polmonare), stimolano una rigenerazione alterata del tessuto da cui la fibrosi, che a sua volta porta a rimaneggiamento alterato del microambiente con formazione del honeycombing.

A conferma di queste ipotesi vi sono le forme genetiche: nell'ambito della stessa famiglia è possibile osservare più membri con fibrosi, e quindi dev'esserci una componente genetica. Tali famiglie sono state studiate e si è visto che le mutazioni associate colpiscono 4 categorie di geni

(il professore ne cita solo due) :

- Geni delle telomerasi (ad es., TERC);
- Geni che codificano per le proteine del surfattante (in particolare le proteine A2 e C): il surfattante viene prodotto dai pneumociti, essenzialmente quelli di secondo tipo. La proteina del surfattante anomala va incontro a misfolding, non viene secreta, si accumula nel pneumocita, non gli permette di riprodursi e viene meno la capacità di fungere quindi da stem cell. Ma alcune mutazioni sono compatibili con la vita del pneumocita fino a un certo punto oltre il quale non funziona più, al pari delle cellule in cui interviene il deficit di telomerasi.

Quindi le forme genetiche ci dicono chi può essere il target, mentre l'eterogeneità delle forme genetiche e non genetiche ci dice che la stessa malattia può essere prodotta da vie totalmente diverse ma che seguono gli stessi meccanismi.

Tornando all'enfisema, dal punto di vista scientifico per poter sostenere l'ipotesi abbiamo tutta una serie di conferme che possiamo ricavare dalla letteratura: nella COPD i dati confermano **difettiva incapacità di rigenerazione cellulare** della matrice extracellulare.

A questo punto il professore elenca in modo sintetico i punti principali che si possono cogliere dai diversi lavori:

-Cfr la slide "Smad gene expression in pulmonary fibroblast: indications for defective ECM repair in COPD").

-Ancora, funzione di riparazione dei fibroblasti polmonari nei pazienti sono alterati seguendo meccanismi diversi.

-Dinamiche alterate in dipendenza della componente mesenchimale dopo pneumectomia. In questi esperimenti si vede un elastogenesi alterata.

-Senescenza delle cellule endoteliali nell'aterosclerosi, quindi ruolo dei telomeri nella disfunzione endoteliale, e così via.

C'è una enorme mole di dati che messi tutti insieme puntano chiaramente su questo meccanismo, cioè al difetto mesenchimale (incapacità di rigenerare fibroblasti, vasi, reazione infiammatoria in seguito al danno della componente mesenchimale stessa). Quindi si ottiene una conseguenza molto simile a quella che si ottiene col difetto di  $\alpha 1$ -antichimotripsina!

Ma nella BPCO, a differenza dell'enfisema genetico, ci sono altre due aspetti: bronchiolite e bronchite, legate a un qualcosa che non funziona a livello delle piccole vie aeree e che può essere interpretato come una contemporanea alterata formazione del mesenchima intorno ai bronchioli e a un difetto di controllo dell'immunità locale.

Sempre tramite la letteratura possiamo vedere quali sono in pathway coinvolti:

- **WNT**: è molto importante nella formazione embrionale di diversi tessuti, soprattutto nel polmone per quanto riguarda lo sviluppo delle vie aeree e del parenchima. In particolare un gruppo di Monaco ha dimostrato che il WNT è down-modulato nell'enfisema. WNT è un pathway che stimola la proliferazione dei pneumociti e contemporaneamente del mesenchima. WNT è inoltre direttamente coinvolto nella stimolazione degli osteoblasti: se abbiamo una stem cell mesenchimale e le diamo input verso vasculogenesi o osteoblastogenesi, WNT "gira la freccia" verso gli osteoblasti. Se caliamo WNT allora avremo l'osteoporosi. Lo stesso nell'enfisema in cui vi è proprio inattivazione del WNT.
- Via **Notch**
- Via del **TGF $\beta$  1 e 2**

Tutte queste tre vie sono inibite o stimulate dal fumo di sigaretta.

Quindi l'enfisema è prodotto non tanto da un difetto proliferativo e di danno o di apoptosi della componente epiteliale, è invece un difetto di formazione dello stroma sottostante: l'epitelio è normalissimo, quello che manca è il mesenchima!

Per quanto riguarda la bronchiolite, torniamo ora sulla capacità delle cellule senescenti di produrre infiammazione. Tutta una serie di studi fatti da gruppi molto importanti dimostrano come il blocco del ciclo cellulare legato alla senescenza (sia essa dovuta all'accorciamento dei telomeri o conseguente a stimolo oncogenetico) produce una stimolazione di NFkB con produzione di tutta una serie di citochine. Quindi una tempesta citochinica focalizzata nel microambiente tissutale lì dove c'è un blocco di senescenza in un sistema cellulare (?).

Per una qualche ragione biologica la cellula stimolata da oncogeni attiva gli inibitori, blocca il ciclo, non replica, non sintetizza DNA, ma contemporaneamente manda segnali immuno-stimolanti. I segnali immunostimolanti possono produrre alterazione del microambiente. Nella fibrosi polmonare producono un'alterazione a nido d'ape etc.

Considerando la senescenza cellulare dal punto di vista del sistema mesenchimale, **le cellule staminali mesenchimali hanno un ruolo immunomodulatore molto rilevante**, alterando la proporzione tra T regolatori, NK, cellule Th1 e Th2 e così via.

Ciò è stato provato nelle cellule mesenchimali di origine midollare e, in un lavoro recentissimo, un gruppo italiano (di Krampera-ematologia) ha dimostrato che anche le mesenchimali da polmone hanno questa capacità di immunomodulazione. Nel momento in cui abbiamo un deficit di cellule mesenchimali come nella ipotesi della BPCO, evidentemente nel microambiente potremo avere un deficit di regolazione, da cui la bronchiolite. Prossimo passo sarà dimostrare come una parte della bronchiolite associata all'enfisema sia legata allo stesso meccanismo di senescenza mesenchimale staminale.

Il professore legge velocemente un articolo in cui si evidenzia come le cellule staminali mesenchimali siano capaci di sopprimere la proliferazione dei linfociti T.

Riguardo la BPCO ci sono dei dati, di cui vediamo quelli riportati da un gruppo di Padova guidato da Marina Saetta nel 1999, in cui è stato dimostrato per la prima volta che nelle vie aeree di piccolo calibro sono localizzate alterazioni bronchiolari che possono avere un fortissimo ruolo nella componente ostruttiva della BPCO (più della bronchite).

Rilevante è come nella BPCO ci sia un importante ruolo dell'immunità cellulo-mediata (quindi non neutrofili), in particolare si osserva una alterazione della componente linfocitaria. Nella BPCO in effetti si può osservare una progressiva perdita di bronchioli molto simile a quella che si ha nelle bronchioliti da graft versus host post-virali che chiudono i bronchioli.

A tal riguardo viene mostrata una immagine, dove nella parte di destra non si nota più la cheratina, quindi la componente epiteliale: il bronchiolo si è chiuso completamente (in scuro). Progressivamente si avrà l'enfisema centro-lobulare e contemporaneamente una bronchiolite che può essere associata a una proliferazione che è un tentativo di riparazione dell'epitelio ma che esita in ostruzione. Molto simile alle bronchioliti costrittive che si associano a malattie autoimmuni e a graft versus host.

Questo porta alla possibilità di poter controllare in modo diverso la malattia, non solo tramite broncodilatatori. Ci sarebbero delle strategie che di recente si propongono come obiettivo (cfr nelle slide l'articolo del 2013 intitolato "Current drug targets...", ndr) di ritardare l'accelerazione dell'invecchiamento del polmone nella BPCO con molecole anti-aging come le sirtuine (inibiscono lo stress ossidativo), i polifenoli che possono interagire con il pathway delle sirtuine e tra i

polifenoli ricordiamo il resveratrolo (presente nell'uva e vino rosso). Quindi geroprotettori come strategia terapeutica di nuova generazione per BPCO e le *accelerating aging diseases*.

Come dicevamo prima, vi sono comorbidità:

- Osteoporosi
- Ansietà
- Attacchi di panico
- Insufficienza cardiaca

Abbiamo già visto l'**immuno-senescenza**: è una linea di pensiero abbastanza nuova e si basa sul fatto che il sistema immune va incontro a un processo di invecchiamento che può essere più o meno accelerato da predisposizione genetica, fumo di sigaretta, da maggior frequenza di attivazione. Ad esempio il citomegalovirus aumenta la velocità di consumo del sistema immune.

Si vedano i grafici con prevalenza di osteoporosi in pazienti con COPD GOLD I-IV (quest'ultimo è un parametro che indica lo stato di ingravescenza della malattia): la prevalenza oscilla da 21 a 59. Quindi una frequenza di associazione abbastanza grave.

La patogenesi dell'osteoporosi, come dicevamo prima, è focalizzata sul rallentamento o alterazione della ricostituzione e formazione dell'osso. Il meccanismo è correlato all'equilibrio tra osteoblasti e osteoclasti, questi ultimi sono cellule monocito-macrofagiche che consumano l'osso; gli osteoblasti dipendono da precursori mesenchimali indotti da tutta una serie di fattori nella loro formazione. L'accumulo di osteoblasti senescenti può produrre la creazione di un microambiente infiammatorio e ciò si ricollega a quanto prima detto sulla produzione di citochine nella senescenza, ma anche al difetto di funzione osteoblastica. L'invecchiamento produce una rallentata genesi e riformazione degli osteoblasti che si generano dalla cellula mesenchimale staminale (MSC).

Ancora una volta molto rilevante è il ruolo di WNT che induce la differenziazione, proliferazione osteoblastica e mineralizzazione. Nel momento in cui il WNT diventa difettivo per il meccanismo di senescenza, vi sarà un calo di differenziazione verso gli osteoblasti e conseguente osteoporosi. L'osteoporosi è una malattia che assomiglia in modo molto chiaro a ciò che avviene nel polmone: qui la componente fibroblastica dipende dalla mesenchymal stem cell, le quali nel microambiente polmonare possono diventare fibroblasti che producono elastina. Anche in tal caso, se il WNT è difettivo, avremo un deficit mesenchimale.

Gli osteoblasti maturi producono l'osteoprotegerina che inibisce il sistema (osteoclastico, ndr) con un meccanismo a feedback. In un altro lavoro si sottolinea il ruolo del fumo come pro-aging in quanto alteratore del meccanismo WNT. Ai pazienti con osteoporosi è utile consigliare il movimento perché è stato visto che il WNT pathway è un trasduttore che lega lo stress meccanico alla sua attivazione, cioè alterare la forma delle cellule mesenchimali stimola il WNT, quindi le fa differenziare in senso osteoblastico. Da queste considerazioni ricaviamo informazioni anche sul polmone: esso è appunto un mantice e per questa sua funzione è importante il WNT; nel momento in cui il polmone si muove bene, esso attiva il pathway pro-mesenchimale in modo corretto.

Al contrario, quando il polmone diventa enfisematoso e si irrigidisce non funziona più bene come mantice e contemporaneamente il suo irrigidimento impedisce la stimolazione dei pathway metabolici (tra cui appunto il WNT che potrebbe correggere il difetto) che porta a ulteriore irrigidimento.

Nella **fibrosi polmonare**, invece, vi è produzione aumentata di WNT, il polmone fibrotico è rimaneggiato, non è legato a un calo del WNT ma a una esasperazione del WNT. Se riusciamo a capire come invertire questo equilibrio, noi potremmo correggere enfisema e fibrosi in modo diversificato, ma basandosi sullo stesso schema generale di alterazione del microambiente legato alla senescenza.

---

## Lezione di Anatomia patologica II del 12/5/2014 (1)

---

*Sbobinatori:* **Schiavone Valentina**. *Revisore:* **Faccioli Luca**.

*Argomento:* **Sarcomi del retroperitoneo**.

*Professore:* .

*[I numeri fanno riferimento alla lezione del Professor Zamboni "Tumori retroperitoneali" pubblicata su [medicinaverona.tk](http://medicinaverona.tk)]*

Oggi trattiamo i sarcomi retroperitoneali. Faremo una lezione sul retroperitoneo che è un'area abbastanza misconosciuta e poco affrontata dai libri di testo in maniera sistematica (*dice che sul Robbins ci sono poche informazioni, NdR*).

*Il professore domanda all'aula l'ordine di grandezza di un tumore retroperitoneale, mettendolo a confronto con quello polmonare (3 cm circa, o comunque pochi centimetri) e con quello di un adenocarcinoma pancreatico.*

*Questi tumori si possono estendere in relazione alla grandezza dell'organo colpito. Mostra quindi un'immagine riguardante un carcinoma retroperitoneale.*

Il retroperitoneo è uno spazio virtuale; evidentemente per giungere a masse neoplastiche di tali grandezza condizioni simili è necessario che sia uno spazio a fisarmonica in grado di estendersi molto prima che il paziente giunga a lamentarsi. Sono immagini drammatiche di tumori enormi, che inducono a chiedersi come sia possibile che si giunga a situazioni del genere e in effetti è possibile. Quindi stiamo parlando di un tipo di patologia che è piuttosto particolare -i sarcomi- all'interno di uno spazio particolare -il retroperitoneo- dove però si possono avere delle masse neoplastiche enormi.



Al contrario, perché un carcinoma del pancreas non arriva a simili dimensioni? *Una studentessa azzarda una prima risposta: il pancreas colpito da neoplasia estesa perde la propria funzione sia endocrina che esocrina e quindi il paziente se ne accorge prima perché i sintomi compaiono prima. Una seconda studentessa ipotizza che un carcinoma al pancreas di così estese dimensioni andrebbe a comprimere gli organi circostanti con conseguente danno multi-organo. In realtà, la vera ragione di questo è che nel carcinoma pancreatico il paziente morirebbe molto prima di metastasi.* Quindi in questo caso la lesione primitiva rimane tendenzialmente piccola ed il paziente è già morto prima di svilupparne una di dimensioni così grandi, per patologia metastatica diffusa.

Qui invece stiamo trattando di neoplasie – i sarcomi retroperitoneali – che di per se non sono così maligne e così invasive perché altrimenti non riuscirebbero mai a raggiungere tali dimensioni. Quindi stiamo parlando di neoplasie non così aggressive ma che però riusciamo in qualche modo a trattare (ma certamente non a curare completamente). Non riusciamo a curarle del tutto perché di norma sono troppo grandi ed il retroperitoneo è uno spazio particolare. Riusciremmo a trattarle meglio se non raggiungessero simili dimensioni al momento della rimozione chirurgica. Sono tumori non così aggressivi ma il problema è la sede in cui originano.

*[Ora il professore mostra una slide con quattro immagini di campioni biotipici neoplastici raccolti dal retroperitoneo e chiede agli studenti di fare ipotesi su che tipi di tessuto patologico potrebbero essere. Le ipotesi iniziali sono nell'ordine un lipoma, un sarcoma del tutto anaplastico, un sarcoma a cellule fusate simil-fibroblasti, e un liposarcoma. A fine lezione il professore smentirà parte delle ipotesi fatte qui in partenza. Scusate ma non siamo riusciti a trovare le esatte slide su cui il prof ha fatto la primissima parte della lezione fin qui, NdR]*

[slide n°2]

Questo è un articolo da cui ho preso spunto. Questo professore **Murray Brennan** si è occupato per tutta la vita solo di sarcomi. Lavora al *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* ed ha un'esperienza sui sarcomi enorme. I sarcomi, sono delle neoplasie che vengono trattate in centri specializzati. Lui ha voluto condensare in questo lavoro, che ha pubblicato, tutto ciò che ha imparato dei sarcomi delle parti molli (*soft tissue sarcoma*), cioè quelli che originano dalle parti che ricoprono l'organismo. Quindi lui sostiene la presenza di una:

- **predisposizione genetica** per lo sviluppo dei sarcomi che possono riguardare ad esempio la condizione che va sotto il nome di neurofibromatosi, quindi soggetti che li sviluppano in seguito a lesioni genetiche del “*nerve growth factor*”. E' una proliferazione diffusissima di lesioni benigne, ove in seguito, su questo ambito si può formare il sarcoma neurogenico. La neurofibromatosi porta anche a dismorfismi pazzeschi in tutto il corpo. [accenna ad un film intitolato “*The elephant man*” che parla della vita di un soggetto affetto da tale patologia

*con gigantismi e protrusioni*].

Poi è importante la sindrome di Li-Fraumeni con la mutazione della p53 in cui possono facilmente svilupparsi insieme a neoplasie epiteliali, al pancreas e ovunque, lo sviluppo di molti sarcomi.

Poi c'è la sindrome di Gardner che riguarda l'APC (*adenomatosi polipoide colica*) in cui si sviluppano tumori desmoidi, grandissimi tumori fibrosi che crescono soprattutto nella cavità addominale.

E la sindrome di Carney-Stratakis in cui c'è lo sviluppo di neoplasie GIST, cioè dello stroma gastrointestinale e poi anche di paragangliomi. L'associazione di paragangliomi e di GIST contraddistingue questa sindrome con questa mutazione. Quindi ci può essere una predisposizione genetica. Se noi troviamo alcuni tipi di neoplasie, quindi sarcomi, dobbiamo indagare la storia familiare.

Sappiamo che esiste anche:

- **relazione con le terapie** che facciamo in pazienti a scopo terapeutico, che sono terapie radianti per linfomi, carcinomi e altro che si associano all'insorgenza maggiore di sarcomi. E costituiscono un bel problema perché quando si sviluppano questi sarcomi sono difficilmente trattabili. La maggior parte di questi sarcomi sono mixofibrosarcomi.
- Sappiamo anche che su un **background di linfedema** si può sviluppare un angiosarcoma. Si cerca di evitare il più possibile il linfedema nelle pazienti portatrici di carcinoma alla mammella che eseguivano un tempo come standard la linfadenectomia totale dell'ascella. Invece ora le tecniche sono cambiate; avete mai sentito parlare di linfonodo sentinella? E' il primo linfonodo che dovrebbe drenare una neoplasia in una particolare area. In questo caso, se il linfonodo sentinella non è metastatico, tutti i linfonodi dell'ascella non si tolgono perché quando si portavano via tutti i linfonodi dell'ascella alle donne in questione veniva un braccio molto gonfio per il linfedema – una situazione invalidante molto importante e funzionalmente limitante. I grossi linfedemi degli arti inferiori possono sviluppare un angiosarcoma. Quindi ci sono alcune situazioni predisponenti.

[slide n°3]

Poi quello che lui ha imparato e che tutti tengono presente è che i sarcomi hanno un'**ampia distribuzione topografica**. Quindi se uniamo le estremità inferiori e superiori e il tronco abbiamo già il 50 % delle neoplasie. E poi abbiamo i visceri, ossia i sarcomi associati ai visceri e che nascono dal tessuto connettivo dei visceri. Quindi tutto l'albero bronchiale- respiratorio, addominale e il retroperitoneo. Per il retroperitoneo si va dal 15 al 20%.

Quindi come sede di sarcomi il retroperitoneo è una sede di importante elezione per queste neoplasie, che si distribuiscono topograficamente, ma all'interno della distribuzione topografica bisogna considerare che sono tra loro molto diversi.

[slide n°4]

Quindi quando parliamo di sarcomi sono una famiglia e se la mettessimo in un grafico a torta con poche suddivisioni vediamo che il **liposarcoma** è il 20% e il **leiomiomasarcoma** è 15% . Poi abbiamo l'**MFH** (malignant fibrous histiocytoma), il **GIST** (gastrointestinal stromal tumor), **miofibrosarcoma**, **mixofibrosarcoma** ed il **fibrosarcoma** – pochissimi (*circa 3%*). Una volta i sarcomi venivano considerati al 90% fibrosarcomi perché era tessuto connettivo fibroso a cellule fusate. Il fibrosarcoma ha perso molta della sua importanza relativa; ora solo il 3% dei sarcomi sono di questo tipo. Questo perché con l'insieme delle conoscenze si sono divisi e ridistribuiti in modo diverso. Quindi se uno pensa ad un sarcoma come un fibrosarcoma statisticamente sbaglia perché ce ne sono altri molto più frequenti.

Poi esiste tutta una categoria (20-30%) che è molto spezzettata in piccole categorie importanti oppure che non sono classificabili. Vuol dire che non esprimono caratteristiche così peculiari. Di solito quando si parla di **sarcomi indifferenziati o inclassificabili** si parla di lesioni estremamente aggressive perché vuol dire che non hanno dato nessuna chance di essere riconosciuti perché sono immaturi. Più immatura è una neoplasia, peggio va. Quindi topografia diversa, istotipo diverso.

[slide n°5]

Che cosa abbiamo capito dunque?

- **Separare i sottotipi istologici è molto importante** perché una volta la maggior parte dei sarcomi erano MFH perché avevano cellule grandi, istiociti e cellule indifferenziate. Vedete che poi ora sono rimasti circa un 15%. La categoria dei MFH ora è possibile separarla nella categoria dei **sarcomi pleomorfi** ed è importante farlo.
- **I GIST sono la maggior parte dei tumori viscerali.** Il GIST è stato il primo sarcoma a cui si è applicata la tecnica della terapia molecolare target perché è stata identificata l'anomalia molecolare genetica.
- **Queste sottocategorie istologiche sono importanti per la prognosi** e anche per la terapia. Per esempio i liposarcomi retroperitoneali vanno nella sopravvivenza a 10 anni da un 90 ad un 35% a seconda dell'istotipo. Quindi parlare di liposarcoma retroperitoneale è riduttivo se siamo interessati a capire la prognosi di quel paziente.

[slide n°6]

E poi oltre al tipo istologico nei sarcomi è importante il **grado**, com'è importante anche nelle neoplasie epiteliali. C'è una piccola differenza con i carcinomi: il 70% dei sarcomi sono ad alto grado ( e solo quindi il 30% sono a basso grado) e la prognosi ancora una volta viene riflessa dal grado (50% contro 15% di rischio di morte a 10 anni rispettivamente se il sarcoma è a alto o a basso grado). Quindi sono neoplasie che hanno una topografia diversa, hanno istotipi diversi e che l'istotipo è importante così come è importante il grado e esistono delle condizioni predisponenti.

[slide n°7]

Quando si parla di grado (G1, G2, G3) si parla di un **grado di differenziazione istologica** ed è l'insieme di alcuni fattori. Qui sono riportati i più semplici e i più riconoscibili. Si parla di differenziazione epiteliale, di attività mitotica (quanto la neoplasia prolifera) e di presenza di necrosi tumorale. Quindi una neoplasia scarsamente differenziata G3 sarà composta da cellule atipiche, con frequenti mitosi e una considerevole parte di questa neoplasia va incontro a necrosi. La necrosi è l'espressione che la neoplasia non riesce a procurarsi le sostanze nutritive per andare avanti, quindi prolifera molto di più di quanto riesca a nutrirsi. Il G1 e il G3 si basano sulla differente capacità metastatica del sarcoma, quindi con prognosi diversa.

[slide n°8]

Se mettiamo su una scala di valori questi sarcomi -ad esempio i sarcomi retroperitoneali- si vede che anche nel retroperitoneo la differenza fra basso grado (G1) ed alto grado (G2 e G3) è di grande importanza per la sopravvivenza del paziente. I secondi muoiono (*NDR -linea rossa*) molto prima dei primi (*linea blu*). Quindi la mortalità precoce di fatto non c'è nei sarcomi a basso grado. E' una mortalità diciamo a scalinata e poi ci sono una serie di pazienti che sopravviveranno a lungo. In quelli a alto grado già da subito la mortalità si fa sentire tantissimo e poi va ancora peggio. Quindi grado di importanza elevata anche nel retroperitoneo.

[slide n°9]

La diapositiva dopo non la commento ma voi la trovate sul pdf perché al di là del grado anche gli istotipi hanno un valore e per essere istotipi particolari rientrano in alcune categorie con diverso punteggio (score 1, 2 e 3). Se si fa diagnosi di osteosarcoma indipendentemente dal G1, G2 e G3 questo lo metti in una sua specifica categoria. Viceversa se tu fai diagnosi di leiomiomasarcoma puoi distinguere tra un leiomiomasarcoma grado G1 e un G2. Quindi questo per quanto riguarda la prognosi riassume le informazioni date dall'istotipo e dal grado. Questo lavoro però è altamente specialistico e non è necessario saperlo nei dettagli.

[slide n°10]

Quest'altra tabella è complessa ma molto più importante. Riassume l'esperienza del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* sui fattori prognostici dei sarcomi divisi per quello che vogliamo sapere. Quali sono i fattori prognostici se vogliamo sapere se quella neoplasia avrà capacità di recidiva locale? Quelli di una sopravvivenza post-metastasi? Oppure una recidiva distante? Oppure una sopravvivenza libera da malattia? La cosa si complica quindi. E' giusto parlare di G1, G2 e G3 e di istotipo, ma poi il problema di queste neoplasie è che recidivano localmente e quello che ti dice qualcosa sul rischio di recidivare localmente può essere diverso da quello che ti dice sulla recidiva a distanza. Quindi ci sono tutta una serie di parametri da tenere presente. Un parametro quasi mai è valido per tutti.

*Una studentessa chiede spiegazioni in merito alla diapositiva precedente [slide n°9] e su come si fa ad inserire il grado all'interno della classificazione. Ancora, il professore sostiene che quella tabella è specialistica. E' la classificazione internazionale più accettata. Questa degli score è riferita all'istologia, ma poi va sommata allo score del grado e dello stadio. Fatto questo si capirà cosa può succedere. Esistono quindi alcuni istotipi che si pongono già in una categoria di massimo rischio indipendentemente da altri parametri (stadio e grado). Ripete che nessuno chiederà quella tabella all'esame, ma i principi generali si e la tabella precedente che va saputa [la slide n°10]. (paragrafo riportato giusto per completezza, NdR)*

[slide n°11]

### **Sarcomi retroperitoneali**

- Sono un gruppo eterogeneo di tumori solidi con caratteristiche cliniche e patologiche diverse. E' quindi una categoria disomogenea.
- E' importante capire che prima di iniziare qualsiasi terapia il paziente dovrebbe essere valutato e trattato da un team multidisciplinare con conoscenza ed esperienza nei sarcomi. C'è quindi bisogno di una conoscenza specifica multidisciplinare prima di muovere le mani.
- Sono tumori trattabili, non curabili (più per la loro localizzazione anatomica che per la loro aggressività biologica).
- Il trattamento dev'essere multimodale, quindi chirurgia, alcuni chirurgia associata a radioterapia e/o chemioterapia a seconda dell'istotipo, della presentazione, ecc. La terapia multimodale è da favorire per l'incapacità di ottenere margini di resezione negativi e per l'alta incidenza di recidive locali. Non è semplice ottenere margini di resezione chirurgica negativi data la grande dimensione e la localizzazione di questi tumori. Parliamo di recidiva, ma può essere anche una persistenza che nel tempo ricresce. Sono tumori che danno per lungo tempo una infiltrazione locale e malignità locale piuttosto che a distanza. Quindi questo punto è fondamentale per la patologia sarcomatosa retroperitoneale.

La diapositiva successiva mostra una TAC in cui è possibile distinguere la milza, il pancreas, i reni, ecc. Poi c'è una massa che potrebbe essere un sarcoma e che si incunea in mezzo ad ogni organo in questi spazi. Questa è una situazione estremamente infrequente. Più frequentemente, la massa è enorme alla TAC e disloca tutte le anse intestinali.

[slide n°12]

Andiamo a definire quando si può parlare di SR (sarcoma retroperitoneale). Sono sarcomi retroperitoneali che primitivamente si sviluppano nel retroperitoneo ma che per definizione non originano dagli organi retroperitoneali, o che non derivano da metastasi di neoplasie di origine diversa dal retroperitoneo. Quindi c'è una prima definizione.

Neoplasie che originano primariamente nel retroperitoneo con esclusione degli organi retroperitoneali. Il retroperitoneo è uno spazio compreso tra il diaframma fino allo scavo pelvico. E' questo spazio virtuale è situato dietro l'intestino e i vari organi. A livelli diversi abbiamo chiaramente immagini diverse del retroperitoneo. In successione possiamo trovare i reni, i surreni, il pancreas, il colon (nella porzione ascendente e discendente), poi le anse intestinali. I sarcomi retroperitoneali **non** nascono da questi organi. E tutto ciò che nasce da questi spazi virtuali che sono i vasi (aorta, cava), tessuto adiposo, tessuto connettivo, nervi, ma non dagli organi. Quindi tutto ciò che non è organo. Quindi si devono escludere:

- tumori che originano dal pancreas, dai reni e dalle ghiandole surrenali.
- tumori che coinvolgono secondariamente il retroperitoneo, quindi sarcomi dello stroma gastro-intestinale, carcinomi metastatici dei linfonodi retroperitoneali, melanomi ecc.

Qui vediamo le anse intestinali ed una grossa massa. Non sappiamo però se la massa origina dalle anse e coinvolge il retroperitoneo o viceversa. Abbiamo detto che una grande parte delle neoplasie cosiddette viscerali sono rappresentate dai GIST, quindi da sarcomi dello stroma gastrointestinale. Però il rapporto tra intestino e massa può essere nelle due direzioni; in questo caso come si fa a sapere se nasce da fuori o da dentro l'intestino? Lo possiamo sapere perché questo tipo di sarcoma a cellule fusate ha un fenotipo così particolare ed ha una mutazione di questo gene, che è c-kit che viene identificato con un anticorpo ed è patognomonico di questo GIST. Quindi è sicuramente un sarcoma dello stroma gastrointestinale se ha questo immunofenotipo. E questo anticorpo (CD117) ha come controparte normale le cellule di Cajal che sono il pacemaker dell'attività del tubo digerente. Questo è quindi un sarcoma dello stroma gastrointestinale. E' importante riconoscerlo perché ha una terapia target ben specifica. E' il primo sarcoma ad essere trattato con terapia target. Quindi questo non fa parte dei sarcomi retroperitoneali. Può essere un sarcoma che coinvolge il retroperitoneo come estensione.

[slide n°13]

Un concetto importante è: se io non so che cos'è, perché non effettuo una **biopsia**? Andare a biopsiare il retroperitoneo non è sempre una buona idea perché se queste neoplasie sarcomatose in genere hanno la capacità di infiltrare localmente il principio fondamentale è che io non dovrei interrompere la loro integrità se non per motivi strettamente necessari. Perché quando entro nella lesione, distruggo fasce e capsule, provo una lesione della neoplasia ed un'emorragia con tramite

fistoloso e quella è certamente una manovra che porterà ad una recidiva locale. A meno che non si asporti nell'intervento chirurgico in brevissimo tempo quel tramite fistoloso. Quindi tutto ciò che è bioptico in questi sarcomi, avendo una capacità metastatica locale, può favorire la recidiva locale. Quindi bisogna farne in meno possibile. Si può considerare la biopsia in masse importanti quando il sospetto è che possa essere una neoplasia non primitiva del retroperitoneo ma un'altra neoplasia. Oppure se penso di fare al paziente una chemioterapia pre-operatoria per cercare di ridurre la massa perché così grande non è operabile. Allora limito molto l'indicazione alla biopsia ed in questo caso è meglio che la biopsia venga eseguita dall'ospedale e dall'equipe che eseguirà l'intervento chirurgico. L'accesso bioptico dev'essere fatto da chi programma l'intervento chirurgico se si vogliono limitare le infiltrazioni e le recidive. E' quindi una gestione globale del paziente. Qualora fosse necessaria, la metodica più consigliata è una biopsia con ago sottile sotto guida TAC o ECO, quindi non chirurgica. Non quindi una "biopsia a cuneo" perché sanguinerebbe e trascinerebbe via delle cellule. Bisogna quindi limitare il tipo di tessuto a quella che è la caratterizzazione molecolare e la diagnosi. Se questa si ritiene necessaria, bisogna studiare la strategia per arrivare alla massa. Bisogna scegliere la strada meno traumatica, tenendo presente che questa via di entrata dev'essere poi tolta nell'intervento chirurgico. Il tramite bioptico inquinato dal sangue della neoplasia inevitabilmente porta a sviluppo della neoplasia in quella sede. Quindi sarebbe una manovra iatrogena pericolosa.

In molti casi la biopsia però è indispensabile. Nell'immagine TAC che vi ho fatto vedere prima per esempio potrebbe essere composta da cellule linfomatose di un certo tipo, che non sono poi tanto diverse dalle cellule di un sarcoma scarsamente differenziato. Questo è però un linfoma a grandi cellule, che una volta diagnosticato si tratta con la chemioterapia. Ha una controindicazione assoluta all'intervento chirurgico. Non si va ad operare un linfoma. Il linfoma si tratta ma bisogna diagnosticarlo ed in questo caso si utilizza ago-biopsia e caratterizzazione molecolare. Oppure, tutte le neoplasie germinali possono crescere lungo la linea mediana, quindi il retroperitoneo è una delle sedi specifiche delle neoplasie germinali, che possono essere primitive del retroperitoneo o possono essere una metastasi dalle neoplasie germinali del testicolo o delle ovaie. E possono essere anche piccole lesioni cicatriziali e grosse masse retroperitoneali. Fare diagnosi di tumori germinali (seminomi o non seminomatosi) è importante perché c'è una controindicazione all'intervento chirurgico e c'è indicazione specifica alla chemioterapia mirata. Quindi bisogna che queste evenienze siano considerate e che le biopsie siano fatte solo quando si sospettano situazioni simili.

[slide n°14]

Escluse tutte queste cose, i sarcomi rimangono un gruppo eterogeneo. Ma stiamo cercando di restringere. Siamo abbastanza favoriti dal fatto che ripuliti da tutte quelle lesioni che nascono dagli organi retroperitoneali, nascono nel retroperitoneo ma non sono sarcomi (quindi seminomi, linfomi ecc), cosa resta dei sarcomi come grossa categoria?

Restano 3 istotipi istologici importanti:

1. **Well differentiated liposarcomas (WDLPS)** (*liposarcoma ben differenziato*)
2. **Dedifferentiated liposarcomas (DDLPS)** (*liposarcoma dedifferenziato*).

### 3. **Leiomyosarcomas (LMS)** (*leiomyosarcoma*)

[slide n°15]

Queste sono quindi le tre categorie di sarcomi retroperitoneali. Andiamo a vederli in paragone a quella che è la classificazione dell'*Organizzazione Mondiale della Sanità* dei sarcomi messi insieme alle neoplasie ossee. La classificazione dei tumori delle parti molli è piuttosto complessa.

[slide n°16] Questo è un libro intitolato "*Modern Soft Tissue Pathology*". E' un libro di riferimento moderno sulle patologie delle parti molli di circa 1200 pagine.

[slide n°17]

Tra i sarcomi retroperitoneali, la fetta maggiore di questo grafico a torta è costituita dai liposarcomi. Poi c'è il leiomyosarcoma. E dalla loro unione siamo già arrivati al 75%. Poi ci sono gli indifferenziati e altri sarcomi. Il fibrosarcoma va cercato in una delle fette più piccole del grafico. Quindi sappiamo che il liposarcoma ed il leiomyosarcoma sono i più diffusi.

[slide n°18]

I **liposarcomi** a loro volta sono suddivisi in 4 categorie anatomico-cliniche con caratteristiche patologiche e genetiche distinte. Le quattro categorie sono:

1. **Well differentiated liposarcomas (WDLPS)** (*liposarcoma ben differenziato*)
2. **Dedifferentiated liposarcomas (DDLPS)** (*liposarcoma de-differenziato*).
3. **Myxoid liposarcomas** (liposarcoma mixoide)
4. **Pleomorphic liposarcomas** (liposarcoma pleomorfo)

Dividere i liposarcomi per istologia consente di stratificare la sopravvivenza dei pazienti a 10 anni dal 90% al 35%.

[slide n°19] **Well differentiated LS**

Una grande fetta dei liposarcomi ben differenziati, in generale, viene dal retroperitoneo, poi alcuni nascono dalla zona scrotale ed inguinale oppure dalle gambe e posteriore. E' quindi una lesione strettamente legata al retroperitoneo, **sono più del 50% di tutti i sarcomi nel retroperitoneo**. Pur essendo ben differenziato, ha una **recidiva locale incontrollabile**. Quindi non si parla di neoplasie



che hanno la capacità di metastatizzare attraverso la via ematica, ma pur essendo una neoplasia ben differenziata, non riusciamo a controllarne la crescita locale. Il rischio quindi è che continui a recidivare. Nel far questo c'è un altro **rischio: che questo tumore ben differenziato, con il tempo si de-differenzi.**

Il concetto di de-differenziazione riguarda la neoplasia e non la singola cellula. Se la neoplasia parte da una cellula staminale e poi si differenzia fino ad un certo punto molto avanti fino a definirla ben differenziata, ci sarà poi una componente della neoplasia che si ferma e che non arriva a quel punto di differenziazione o che prenda un'altra strada. Quindi all'interno della stessa neoplasia c'è il rischio che con il tempo la neoplasia non si differenzi più o si differenzi meno. Questo è possibile soprattutto nel liposarcoma ben differenziato. Questo tipo di liposarcoma ha più di una caratteristica e vanno conosciute per effettuare una diagnosi corretta ed una corretta terapia.

[slide n°20]

Il liposarcoma ben differenziato ha a sua volta quattro sottocategorie:

1. **lipoma-like- WDLS,**
2. **mixoid-WDLS (mixoide)**
3. **sclerosing-WDLS (sclerosante)**
4. **inflammatory-WDLS (infiammatorio)**

Quindi all'interno del liposarcoma ben differenziato rientrano molti aspetti che devono essere riportati all'interno della stessa categoria per poter giungere ad una corretta prognosi.

Parliamo del **liposarcoma lipoma-like**: nell'immagine alla TAC è capibile che è adipocitario, perché il tessuto adiposo alla TAC ha una sua certa impregnazione e da un punto di vista macroscopico sembra un tessuto adiposo. Istologicamente è fatto da adipociti maturi e alcuni adipociti atipici.

Il concetto fondamentale è che se questa lesione si rintraccia in una porzione superficiale dell'organismo, ossia ad esempio sopra le fasce (una massa sulla spalla, sul collo, sulla gamba) ma sotto la fascia profonda, la definiamo lipoma atipico. **Ma, se questa stessa lesione si vede nel retroperitoneo, allora viene chiamata liposarcoma.** Nel retroperitoneo per definizione non esistono i lipomi ma solo i liposarcomi, che saranno ben differenziati e che tenderanno a recidivare senza controllo. Se la stessa lesione si rintraccia nelle porzioni superficiali la chiamiamo lipoma o lipoma atipico e riusciremmo a controllarla. Questa è la prima categoria

Il **liposarcoma ben differenziato mixoide** ha una trama fatta di acido ialuronico, che è un liquido extracellulare gelatinoso. Però è sempre composto da adipociti, che possono essere la componente minoritaria. E' sempre un liposarcoma ben differenziato, pur differenziandosi molto dal precedente.

Per il **liposarcoma ben differenziato sclerosante** dal punto di vista della TAC è visibile che si tratta sempre di tessuto adiposo ma non è completamente adiposo puro. E' quasi fibrotico. Questo è un liposarcoma che noi possiamo vedere in questa componente residua di adipociti e tessuto connettivo con cellule molto grandi. In realtà sono nuclei che si fondono; non c'è necrosi, né mitosi. Nel retroperitoneo questo è un liposarcoma ben differenziato sclerosante.

Poi c'è il **liposarcoma ben differenziato infiammatorio**. E' considerevolmente diverso da un lipoma. Vi è al suo interno una grande componente infiammatoria e poi qua e là si vanno a ricercare gli adipociti. E' un liposarcoma ben differenziato e si comporta come i precedenti, pur essendo diverso. Si comporta nello stesso modo ma va riconosciuto come tale; non è un processo infiammatorio del retroperitoneo.

[slide 21]

## **Dedifferentiated LS**

La maggior parte dei liposarcomi de-differenziati è nel RP (circa il 50%); nascono e si evolvono nel retroperitoneo. Un well-differentiated ha il rischio di diventare dedifferenziato. Complessivamente sono il 5% di tutti i sarcomi, ma nel retroperitoneo costituiscono la maggioranza. Il liposarcoma dedifferenziato è l'evoluzione di un sarcoma di un qualche fenotipo che è non lipomatoso. Come si fa la diagnosi? Prima il soggetto ha avuto un liposarcoma ed è stato curato. E' recidivato con una massa che non assomiglia assolutamente ad una lesione lipocitaria ma che nasce ancora da quella avendo cambiato faccia. A questo punto il dedifferenziato ha un alto rischio di metastasi, soprattutto quando l'istotipo di sarcoma è ad alto grado o come grading istologico o come istotipo. Quindi un sarcoma ben differenziato del RP può recidivare una, due, tre volte, restando uguale. Poi quando cambia anche la storia clinica cambia. Diventa una lesione che può dare metastasi per via ematogena, diventa distruttiva soprattutto quando la componente sarcomatosa ha preso una strada di maggiore indifferenziazione. Questo è il concetto di dedifferenziazione. Ma di solito è chiaro che non sembra più una lesione adipocitaria. Può avere cellule fibrotiche e non fibrotiche, necrotiche. Di certo però non ricorda un tessuto adiposo.

Il dedifferenziato può anche essere la prima diagnosi, cioè un tumore adipocitario può essere già classificato come dedifferenziato, ma spesso di solito in piccole aree quando la massa è già fatta di tumore well differentiated. Oppure è una progressione nel tempo: anche la TAC nel tempo è diversa e mostra delle aree eterogenee, perché sono aree di dedifferenziazione in un tumore che prima era

adipocitario. Aumenta ovviamente la capacità aggressiva e i tumori non correlati al tessuto adiposo possono avere un aspetto molto diverso. Possono avere un aspetto a cellule fusate, un aspetto pleomorfo, l'aspetto di un osteosarcoma, di qualsiasi tipo perché nella definizione è un **fenotipo sarcomatoso non lipomatoso**. La variabilità dell'aggressività dipende dall'istotipo e dal grado di differenziazione.

[slide n°22]

Cosa sappiamo della **genetica** dei well-differentiated LS e dei dedifferentiated LS? Perché si mettono insieme? Perché il secondo nasce dal primo e sono considerati una categoria omogenea dal punto di vista genetico. Il dedifferenziato non esprime fin dall'inizio mutazioni diverse; rimane sempre nello stesso alveo genetico.

C'è questa amplificazione molto importante (**12q13-15 amplification**) in cui c'è l'**MDM2**. L'MDM2 è una molecola importante nel controllo, ad esempio, della p53. Quando in una bilancia di regolazione MDM2-p53 una delle due viene alterata, influenza anche l'attività dell'altra. Quindi in questo caso abbiamo una **super espressione della MDM2**, che quindi porterà squilibri nella regolazione della p53 e della MDM2. In moltissime neoplasie aggressive maligne interviene la p53. E' quella molecola che fa da guardiano del genoma e che regola la trascrizione di moltissimi geni. Regola l'apoptosi oppure l'arresto proliferativo oppure la riparazione.

A causa della precedente amplificazione genica, la MDM2 è sovra-espressa. Non c'è più equilibrio tra MDM2 e p53. Una delle attività della p53 è la trascrizione di diversi geni e tra questi c'è anche quello che regola negativamente la p53, ossia MDM2 che si attacca (*alla p53*) e la frammenta. E' un sistema di regolazione. Inoltre, se si fosforila la p53, non si attacca più alla MDM2, quindi non è più inibita. Invece se MDM2 è sovra-espressa prende il sopravvento. Una volta capito questo circuito genetico la radioterapia e/o chemioterapia sono inutili perché queste neoplasie sono ben differenziate e crescono poco.

[slide n°23]

Comunque, una delle novità recentissime è che si è messa a punto una piccola proteina che la chiamano **nutlina-3a** che si attacca e va finire in una tasca dell'MDM2 e la disattiva impedendole di funzionare con una modificazione stereotassica. Entra all'interno di questa tasca e blocca la funzione della MDM2 iper-espressa e quindi libera l'attività normale della p53. La p53 può quindi spingere la cellula in senescenza oppure in apoptosi. Abbiamo speranze che questa proteina possa funzionare nell'umano vivo, andando a ripristinare l'attività della p53 rendendola in grado di mandare le cellule in apoptosi. E' relativo e specifico solo di questo tipo di liposarcoma – well differentiated e dedifferentiated, perché di questi conosciamo il substrato genetico e possiamo capire su quali delle due braccia possiamo intervenire. Sapere che la mutazione ha portato ad una iperespressione dell'MDM2 ha permesso di cercare il metodo per bloccarlo.

[slide n°24]

**Myxoid LS**

Parliamo ora del liposarcoma mixoide. In genere è il **30-40% di tutti i liposarcomi**, però vedete che in questo caso il retroperitoneo è poco rappresentato. Quindi se io parlo di un liposarcoma mixoide non penso immediatamente al retroperitoneo, ma penso che origini dalle estremità (che rappresentano la maggior parte dei casi, fino al 48%). Ciò nonostante anche nel retroperitoneo ci può essere un liposarcoma mixoide. **Di solito è nei soggetti adulti**. Riguarda gli arti. **Ha una frequente recidiva oltre ad un tasso di metastasi molto alto** (30-40%). Il liposarcoma mixoide è molto più aggressivo. All'interno di questo mixoid-LS c'è una sottocategoria definita **round cell** (cellule rotonde) che è ancora più aggressivo del mixoide. Il mixoid-LS è un tumore con tanti piccoli vasi che finiscono a zampa di gallina e c'è questo contenuto di acido ialuronico colorato di azzurro. All'interno di questo c'è il round cell, che nella categoria dei mixoidi è il più aggressivo. Quindi distinguerli è prognosticamente significativo [slide n°25].

[slide n°26]

Questa è una neoplasia di cui si comincia a conoscere l'anomalia genetica. In questo caso è una **traslocazione t(12;16)(q13;p11)** di questi geni implicati nel controllo della replicazione e della trascrizione del DNA con la formazione di un gene di fusione. Questo gene di fusione **FUS-DDIT3** ha una funzione di oncoproteina e previene una normale differenziazione adipocitaria attraverso l'espressione di una serie di proteine. Infatti se voi guardate questa lesione, è un po' difficile che voi pensiate ad un liposarcoma come ce lo immaginiamo classicamente. Non ci sono adipociti; eppure è un liposarcoma. Il gene di fusione impedisce la normale differenziazione verso un adipocita, e questo è l'altro aspetto più aggressivo di questa neoplasia. Non esiste ancora una terapia.

[slide n°28]

### **Pleomorphic LS**

Poi c'è il liposarcoma pleomorfo. Anche in questo caso il retroperitoneo è poco rappresentato (<5%), ma ha un'**alta capacità di recidivare e di dare metastasi**. La genetica di questo liposarcoma non si conosce perché è troppo complessa ed è poco frequente. Non si è riusciti a capire l'anomalia genetica che porta a questo liposarcoma. Non c'è dubbio che sia pleomorfo: ci sono cellule piccole e enormi. Alcune esprimono caratteristiche adipocitarie ed altre no. Ed è molto aggressiva.

[slide n°29]

### **RP- Leiomyosarcoma**

Ha una **predominanza femminile**. E' una lesione che dà frequentemente metastasi ai polmoni e al fegato; questo costituisce una novità per i sarcomi in genere e per i retroperitoneali. La differenziazione tra leiomioma e liposarcoma è importante perché il chirurgo dovrà **evitare grosse eviscerazioni addominali**. Il problema non sarà controllare la crescita nel retroperitoneo, ma è che quando si pratica una chirurgia super estesa il paziente viene comunque perso per metastasi ematogene. Quindi bisogna evitare grosse resezioni addominali, che sono invece la chiave di volta per controllare i sarcomi retroperitoneali. Purtroppo la **mortalità è dell'80%**. Ed essendo la

mortalità così elevata non è possibile stabilire quali pazienti vanno meglio e quali peggio. Per ora **non c'è una chiara lesione molecolare** che possa contraddistinguere e distinguere questa lesione. Di solito sono molto grandi ed alla TAC sono già visibili molte aree di necrosi. E' una lesione quindi aggressiva fin dall'inizio. Ciò potrebbe suggerire una diagnosi di leiomiomasarcoma ed andarlo a stabilire anche con una biopsia permette quindi di evitare l'intervento chirurgico se non necessario, senza andare oltre.

[slide n°31]

Invece, andare oltre significa che in questo tipo di chirurgia la prima operazione è un passo cruciale nell'evitare il più possibile la presenza di cellule tumorali sulla superficie della resezione. Quindi l'intervento di riferimento è una resezione in blocco che tolga tutto ciò che si ritiene di dover portar via per cercare di migliorare il controllo (**en-bloc resection**).

[slide n°33] Questa immagine mostra una grossa lesione adipocitaria e mostra un rene che non è macroscopicamente invaso dalla neoplasia, ma la lesione si appoggia. Ma questa è la resezione completa corretta. Se il chirurgo avesse tentato di risparmiare questo rene, avrebbe operato in modo deleterio per il paziente e sicuramente la lesione l'avrebbe scollata e non recuperata. Ma questa operazione va effettuata solo se hai individuato una lesione che recidiverà localmente; se fosse stato un leiomiomasarcoma questo sarebbe stato un intervento sbagliato perché compromette (ulteriormente e inutilmente, NdR) lo stato di salute del paziente e quindi conoscere la malattia è importante per limitare le conseguenze del trattamento.

*In risposta ad una studentessa il professore aggiunge che questi tumori non sono mai capsulati. Sembrano capsulati, ma non lo sono.*

*Ad un'altra domanda il professore aggiunge che nel leiomiomasarcoma, siccome ha una grandissima capacità di dare metastasi nel fegato e nei polmoni, non bisogna fare grosse eviscerazioni per limitare la crescita locale perché la neoplasia sfugge comunque per via ematogena. Quindi si fa lo stretto indispensabile.*

Quindi ora possiamo verificare le ipotesi fatte inizialmente (*che tipo di preparati erano realmente i quattro vetrini sulla slide iniziale, NdR*): quello che all'inizio definivamo lipoma ora possiamo definirlo quindi liposarcoma. Perché non esistono lipomi nel retroperitoneo. Il secondo in ordine di apparizione è un liposarcoma well differentiated. Quello che avevamo definito sarcoma a cellule fusate tipo fibrosarcoma, ora è definito nel retroperitoneo leiomiomasarcoma con attenzione alle recidive ed alle metastasi. Poi abbiamo un liposarcoma pleomorfo molto aggressivo. Ed infine un liposarcoma "round cells" anche se non abbiamo più nulla del che ci ricordi il liposarcoma per il fatto che la sua lesione molecolare ne previene una differenziazione morfologica simil-adipocitaria, e ha alta aggressività clinica.

---

**Lezione di Anatomia patologica II del 19/5/2014 (1)**

---

*Sbobinatore: Spadoni Nicola. Revisore: Franch Doriana.*  
*Argomento: NEOPLASIE NEUROENDOCRINE GASTROINTESTINALI.*  
*Professore: .*

Lezione di Anatomia patologica del 19/05/14

Sbobinatore: Nicola Spadoni

Revisore: Doriana Franch

Prof. Zamboni

## NEOPLASIE NEUROENDOCRINE GASTROINTESTINALI

*[riporto la descrizione della prima slide che non ci è stata lasciata scrivendo letteralmente le parole dette dal prof. Ndr]*

*Diamoci degli obiettivi minimi. Nell'immagine riconosciamo un triangolo, un uovo blu con un tuorlo dentro. Noi parliamo di neoplasie, quindi un insieme di cellule. Quella palla blu facciamo finta che sia un linfonodo (la prima via che le neoplasie prendono sono i linfonodi) mettiamo il caso che sia una metastasi linfonodale. Facciamo un passo successivo: li ho avvicinati, li ho messi uno dentro l'altro, vediamo se alla fine della lezione ci dice qualcosa.*

### **Neoplasie neuroendocrine**

Il concetto di neoplasia neuroendocrina è un concetto allargato, che comprende una famiglia di lesioni che originano da strutture neurali o endocrine. Queste cellule le possiamo trovare in molti organi diversi, ad esempio ghiandole, noi vedremo quelle che nascono dal sistema digestivo.

### **Gastropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs)**

Sono neoplasie endocrine gastro-entero-pancreatiche, delle quali oggi tratteremo le gastro-enteriche.

Sono comprese neoplasie composte da cellule con fenotipo ben sviluppato e ben riconoscibile di tipo neuroendocrino o scarsamente differenziate ma ancora identificabili come neuroendocrine.

Queste neoplasie sono chiamate neuroendocrine (NEN) perché hanno marker proteici comuni con il sistema nervoso centrale.

Possiamo avere cellule del sistema neuroendocrino che formano aggregati organoidi oppure cellule disperse in tutti gli organi e che appartengono al sistema endocrino diffuso o DNES.

### **Diffuse neuroendocrine system**

Queste cellule che noi definiamo neuroendocrine formano un sistema e sono disperse in vari organi e le possiamo trovare tra la componente epiteliale degli organi stessi.

Le cellule NE possiamo classificarle a seconda della tipologia di granuli che possiedono e degli ormoni che producono. Qualunque neoplasia va poi divisa in Neuroendocrine Tumor di tipo 1 e 2 (ben differenziato e a bassa malignità) e di grado 3 (scarsamente differenziato e ad elevata malignità).

### **EVOLUZIONE DEL SISTEMA NEUROENDOCRINO DIFFUSO**

Il sistema endocrino diffuso ha avuto una storia interessante, perché andare a scovare quelle singole cellule disperse, scoprire che sono endocrine e pensare che facciano sistema, è una cosa oggi ovvia ma che non lo è stata per molto tempo.

Irvin Modlin, famoso gastroenterologo che si è sempre occupato di patologia endocrina, ha ricostruito come si è arrivati a descrivere questo sistema. Egli diceva, parlando dell'evoluzione del Sistema Neuroendocrino Diffuso: "Clear cells and cloudy origin", questo perché le cellule NE appaiono chiare rispetto alle altre cellule che le attorniano, ma la loro scoperta è stata nebulosa.

#### **Le tappe:**

- Rudolf Peter Heidenhain nel 1868 identifica nello stomaco una delle componenti essenziali del sistema NE che chiama cellule enterocromaffini.
- Paul Langherhans nel 1869 (ancora studente di Medicina, nella sua tesi di Laurea) descrive per la prima volta le cellule delle isole pancreatiche.
- Gustave Laguesse nel 1877 propone il nome di Langherhans in onore dello scopritore (nel frattempo morto prematuramente di tubercolosi) per le cellule che egli aveva identificato come cellule con funzione endocrina.
- Pierre Masson nel 1914 inventa la colorazione all'impregnazione argentea che prende il suo nome. Questa permette di identificare quelle singole cellule disperse. Egli postula che queste potessero far parte di un Sistema che chiama Sistema Endocrino Diffuso.
- Gosset utilizzando la colorazione di Masson postula che i carcinoidi intestinali potessero originare da queste cellule e che avessero una connessione con il sistema nervoso, individuando le terminazioni nervose con cui hanno rapporto.

*(Digressione.*

*Appendicopatia neurogenica > Il prof racconta come quando si occupava di carcinoidi dell'appendice, facendo una comunicazione al congresso italiano che questa era un insieme*

*istochimico (un tumore a se stante ndr), vedendo che questi carcinoidi avevano aspetto neuronale, fu messo nella sessione del SNC, tanto era sconosciuto quell'ambito. Comunque è tutto molto complesso; quando l'appendice si occlude c'è una proliferazione delle terminazioni nervose di Schwann e questa è una situazione che può predisporre al carcinoma.)*

- Frederick Feyrter nel 1938 identifica con la colorazione di Masson un gruppo di cellule che originavano dall'epitelio duttale e le chiama "helle Zellen" cioè cellule chiare. Da quel momento è stato un proliferare di studi che identificavano queste piccole cellule che gemmavano dall'epitelio. Prendendo il concetto di sistema endocrino conia il termine di "Sistema Endocrino Diffuso del tubo digerente", composto da cellule chiare identificabili con l'ematossilina eosina grazie al fatto che ne conosciamo l'esistenza.

*Come possiamo dimostrare che le cellule chiare che vediamo all'ematossilina eosina sono endocrine? Con indagini immunoistochimiche; ad esempio utilizzando anticorpi contro la gastrina vediamo che quelle nell'immagine sono cellule G dell'antro.*

## **Il sistema neuroendocrino diffuso**

Il concetto di neuroendocrino però presuppone che le cellule abbiano una connessione con il SN autonomo e centrale. Ricordiamo che anche se ancora poco conosciuto come sistema, le cellule DNES integrate nella parete intestinale sono delle ghiandole endocrine dell'organismo.

- Pearse nel 1966 fa un altro passo avanti conia il termine **APUD** (ora un po' in disuso), dicendo che tutte queste cellule chiare (più di 40 tipi) sono caratterizzate dalla capacità di decarbossilare le amine; c'è quindi una connessione tra intestino, SNA, gangli, surrene, ecc. Dato che queste cellule hanno la stessa funzione di quelle che troviamo nel sistema nervoso, nelle strutture periferiche come i gangli e i paragangli e nel surrene, possiamo presupporre che anche loro:
  - derivino dalla cresta neurale
  - siano sotto il controllo del sistema nervoso
  - rappresentino una sottopopolazione endocrina del sistema nervoso. La loro funzione sarebbe stata quella di modulare l'azione del sistema nervoso autonomo e somatico.

Studiando le patologie si vide però che c'erano neoplasie miste neuroendocrine ed epiteliali; come si faceva a coniugare le due cose? l'origine dalla cresta neurale e la presenza di cellule epiteliali? L'ipotesi di Pearse andò in crisi e venne poi dimostrato che la derivazione dalla cresta neurale non era reale.

## **ESPERIMENTO: Quail-chick chimeras**

Nicole Le Douarin (famosa genetista francese) fece un costrutto chirurgico; identificò nell'embrione della quaglia e del pulcino la cresta neurale e il tubo neurale e trasferì parte di uno nell'altro, dimostrando che da quella cresta originano alcune cellule, ma che togliendo la cresta neurale le cellule endocrine dell'intestino rimangono.

Il procedimento che ha utilizzato è stato colorare uno dei due embrioni con la china (nell'uovo l'embrione è trasparente), individuare la cresta neurale, tagliarne un pezzo e reimpiantarla nell'altro



embrione. Poi l'organismo si sviluppa; se si va a fare un esame istologico si vede che il tubo neurale è costituito da cellule chiare e scure (non colorate del pulcino e colorate con la china della quaglia), quindi si vede che hanno due origini diverse. Portando via dalla cresta neurale del pulcino dei metameri (che daranno origine anche ai melanociti) e trasferendo in quel frammento la cresta neurale della quaglia avrò sulla cute una colorazione scura data dai melanociti colorati della quaglia stessa, cosa non riscontrabile a livello enterico, dove le cellule enterocromaffini si sviluppano indipendentemente dalle cellule neuronali del metamero corrispondente.

### **Conserved genetic pathways controlling the development of the Diffuse Endocrine System**

Ora sappiamo come si sono evolute queste cellule: sia le cellule endocrine che gli enterociti derivano da un unico progenitore che origina dall'endoderma; questo spiega perché possiamo avere neoplasie miste. Ci sono dei pathway molecolari che si devono attivare per definire il destino della cellula. Il concetto è che le cellule endocrine del tubo digerente per differenziarsi dalla cellula epiteliale devono avere dei geni pro neurali. Cioè devono avere una cassetta di geni condivisi con i neuroni. Gli stessi geni che nella cresta neurale definiscono l'origine delle cellule nervose, nell'endoderma definiscono la differenziazione endocrina. Ecco sempre più confermato il concetto di neuroendocrino.

### **Notch signalling**

Le cellule endocrine e nervose condividono uno stesso pathway di differenziazione. Le cellule endocrine arrivano prima che il tubo digerente sia maturo; in seguito l'endoderma forma un tubo in cui le cellule sono mitoticamente attive; successivamente l'epitelio crea delle insenature che non sono ancora i veri e propri villi e la proliferazione diventa ristretta verso il basso. Alla fine queste cripte si differenziano nei vari compartimenti cellulari. Ma le cellule endocrine nascono insieme all'intestino primordiale. C'è quindi un'overlap tra cellule NE e neuronali più importante di quanto si pensasse. Sono cellule che comunicano attraverso i prodotti di secrezione, diffondono segnali, si integrano nei vari epiteli e filogeneticamente sono più vecchie della trasmissione neuronale. Ciò vuol dire che avevano la funzione di mandare messaggi prima che esistesse il sistema nervoso, per cui le strutture primordiali prima sviluppano cellule endocrine e successivamente si creano cellule così specializzate da diventare neuroni.

### **An endocrine cell- enteric glia connection**

Con metodiche raffinate è possibile isolare una singola cellula NE dell'intestino e vedere che ha: una parte in rapporto con il lume, un corpo contenente i granuli e poi possiede dei prolungamenti. Quindi assomiglia molto ad un neurone, ha all'interno vescicole e ha connessioni con cellule tipo gliali.

Attualmente noi sappiamo che il sistema nervoso e il sistema endocrino condividono programmi fenotipici e marcatori, grazie a tutte queste scoperte effettuate nel tempo.

Domanda: Ma con sistema endocrino si intende solo il diffuso o anche le ghiandole come ipofisi, tiroide? Si intendono tutte le cellule, per alcune come quelle dell'ipofisi la connessione è evidente, per quelle del sistema diffuso molto meno, ma è così.

Secondo il sistema Modling il sistema immune dovrà essere collegato agli altri due.

## **I messaggeri**

Un sistema di messaggeri si è sviluppato nel corso dell'evoluzione: l'endocrino, il paracrino (la somatostatina è l'ormone a funzione paracrina del tratto GI per eccellenza), i complessi dei neuroni che hanno vescicole e filamenti ed infine cellule che passano messaggi per contatto diretto.

## **The neuroendocrine cell**

Una cellula endocrina è rappresentabile come una cellula che condivide con le cellule nervose il sistema di secrezione, divisibile in due categorie: in granuli densi e vescicole secretive.

Per entrambi noi abbiamo marcatori.

- **GRANULI DENSI**: la parete dei granuli contiene proteine tra cui la **cromogranina A**, una glicoproteina che va in circolo quando il granulo viene fuso con la membrana e il contenuto rilasciato nel sangue. Molte neoplasie possono produrre ormoni attivi o non attivi e in entrambi i casi possiamo misurare la cromogranina per identificare l'attività della neoplasia o per il controllo nel follow up dopo intervento. Se aumenta può indicare che la neoplasia sta recidivando.

- **VESCICOLE SINAPTICHE**, identiche a quelle del neurone, identificabili con la **sinaptofisina**.

I granuli sono riscontrabili in cellule molto differenziate, perché queste devono essere in grado di produrre l'ormone, mentre le vescicole sono presenti indipendentemente dalla differenziazione, quindi se presenti da sole evidenziano la presenza di cellule poco differenziate.

## **Net consensus guidelines**

Queste conoscenze sono state utilizzate nel formulare delle linee guida, sia dalla società europea che da quella americana. È stato stabilito che le neoplasie endocrine devono avere la presenza di questi due marcatori: la sinaptofisina sempre e la cromogranina a volte.

Queste neoplasie devono essere caratterizzate in base a:

- Sede
- Dimensione
- (Conta mitotica per HPF)
- Indice ki67 (indice di proliferazione)
- Grado G1 G2 G3
- Presenza di metastasi linfonodali
- Stato dei margini di resezione
- StadiazioneTNM.

La Sinaptofisina all'immunoistochimica dà positività dispersa, la cromogranina invece dà positività granulare e può essere presente o meno a seconda della differenziazione. Possiamo poi ricercare quali ormoni vengono prodotti, anche se solitamente sono individuabili clinicamente.

Mettere al primo posto il sito significa che riscontrare una neoplasia neuroendocrina in sedi diverse avrà necessariamente implicazioni diverse. Se noi correliamo la sede di origine della neoplasia con la sopravvivenza, ognuna ha la sua curva, quindi la sede è prognosticamente importante.

## CLASSIFICAZIONE WHO 2010

**Neuroendocrine Tumor NET:** ben differenziati, a lenta crescita, portano a morte in un tempo lungo, da 4 a 10 anni

**Neuroendocrine Carcinoma NEC:** poco differenziati, molto aggressivi, mortali in 6-12 mesi

Nomenclatura GEP-NET

1. NET G1
2. NET G2
3. NEC large o small cell (g3)
4. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma
5. MANEC (neoplasia che condivide la doppia via di differenziazione neuroendocrina ed epiteliale; la componente più aggressiva del carcinoma solitamente è quella neuroendocrina)
6. Lesioni iperplastiche e preneoplastiche

**GEP-NET Grading WHO 2010** > il grado dipende dalle mitosi e dal Ki67

HPF (ingrandimento con obiettivo 40x)

Ki67		3-20%	>20%
Mitosi		2-20 per HPF	>20 per HPF
<b>Grado</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>

## TNM

Fa la differenza per la prognosi assieme al grado e alla sede.

Informazioni che dobbiamo avere per approntare una terapia adeguata in un NET:

- Nome (classificazione)
- Mitosi (grading)
- TNM (staging)

Se così facciamo abbiamo diagnosticato un tumore endocrino, lo abbiamo classificato e possiamo dirigerci verso la terapia più appropriata.

## **TRATTAMENTO**

Per un NET G1 sappiamo che la terapia è quasi esclusivamente chirurgica, si possono anche usare gli analoghi della somatostatina per bloccare la neoplasia. (Negli altri gradi non è utile usare la somatostatina perché proliferano troppo, al contrario qui non avrebbe senso usare i chemioterapici perché sono neoplasie che proliferano troppo poco.)

Nel NET G2 terapia medica o chirurgia.

Nel NET G3 chemioterapia.

Per distinguerle in gradi uso soprattutto le mitosi per HPF, la cromogranina generalmente è debole o assente nei G3, ma ovviamente tutte devono avere il requisito fondamentale e cioè essere positive alla sinaptofisina.

Il primo passo è definire che la neoplasia è endocrina, quindi vedo i marcatori, poi stabilisco grado e stadio e così facendo ho il piano terapeutico.

Domanda: qual è l'aspettativa di vita con chemioterapia in un G3? Troppo poco, allunga la sopravvivenza di pochi mesi.

Domanda: Se ho un G3 dico che è già metastatico? Come faccio? Devo definire il tmn studiando tutto il paziente.

Address treatment choice

Se parliamo di neoplasia già metastatica anche se G1, sono pazienti che vanno avanti nella prognosi, quindi il grado fa la differenza. Diverso sarà per un G2 o G3, dove la prognosi a parità di metastasi sarà peggiore rispetto al G1.

## **Sedi delle lesioni.**

### **Esofago NENs**

Cosa ci aspettiamo generalmente nell'esofago? Un adenocarcinoma, un carcinoma a cellule squamose, un Barrett.

Possiamo avere un raro NEC small cell type, molto aggressivo, che sparisce con chemio aggressiva perché prolifera tantissimo, ma lo colpisce solo inizialmente, poi procede.

Può avere forme miste.

## **Stomaco NENs**

Interessante perché a seconda delle sedi abbiamo neoplasie endocrine diverse.

Nello stomaco abbiamo cellule di superficie, cellule parietali, principali, ECL cells (like perché simili alle cellule cromaffini dell'appendice), cellule D.

Il feedback tra cellule G e cellule parietali, oltre al classico controllo della secrezione, controlla anche la proliferazione cellulare e la proliferazione delle cellule ECL. Quindi una gastrite cronica atrofica aumenta la gastrina e quindi c'è una contemporanea proliferazione endocrina. Nel corpo dello stomaco la maggior parte delle neoplasie endocrine sono ben differenziate a partenza dalle cellule ECL.

Nello stomaco possiamo avere tre tipi di neoplasie endocrine:

- Tipo 1 associate a ipergastrinemia e gastrite cronica atrofica
- Tipo 2 in una Zollinger Ellison (con gastrina prodotta dal gastrinoma) e sviluppo di neoplasie multiple nello stomaco a prognosi però molto buona.
- Tipo 3 forma sporadica dove non c'è ipergastrinemia; queste sono lesioni più grandi, singole, vanno peggio prognosticamente, da valutare più attentamente.

Immagini delle neoplasie, vediamo una miriade di ghiandole che proliferano ma nessuna di queste neoplasie, anche quando diventa abbastanza grande (sotto i 2cm) di solito dà metastasi. Capire se uno stomaco è atrofico o normale ci dice moltissimo rispetto alla prognosi: le stesse cellule vanno bene se è una gastrite, vanno male se è un tumore sporadico. La terapia in questo ultimo caso è l'asportazione delle lesioni.

Aver capito la funzione delle cellule D ha permesso di impostare la terapia con la somatostatina, e vediamo che lo stomaco quasi si appiana grazie alla capacità della somatostatina di inibire l'attività tumorale.

## **Duodeno prossimale**

C'è una differenza importante tra pazienti con neoplasia sporadica e pazienti con MEN 1. La MEN 1 frequentemente causa lo sviluppo di tumori intestinali che producono gastrina.

La metà delle neoplasie neuroendocrine che producono gastrina danno la sindrome di Zollinger Ellison, quindi la gastrina prodotta è funzionante, nell'altra metà non lo è .

## **IL TRIANGOLO DEL GASTRINOMA**

Il triangolo del gastrinoma è una zona anatomica i cui vertici sono rappresentati dal dotto cistico o dal coledoco, dalla vena splenica e dalla C duodenale. Il 90% dei gastrinomi dell'organismo nasce in questo triangolo.

- Testa del pancreas
- C duodenale (spesso associato a metastasi linfonodali)

L'antro non dà gastrinoma.

### **Does primary lymph node Gastrinoma exist?**

Ci sono casi in cui si trova solo un linfonodo metastatico con all'interno una neoplasia che produce gastrina. Esiste quindi un gastrinoma primitivo del linfonodo? È un reperto frequente vicino al duodeno, senza lesione primitiva.

### **Primary lymph node Gastrinoma or occult duodenal microgastrinoma with lymph node metastases?**

Quando si è studiato i pazienti con MEN 1 linfonodi con neoplasia erano presenti in pazienti o con lesioni molto piccole (0.45mm), oppure con iperplasie nelle sedi primitive.

Qualora si riscontrasse un linfonodo metastatico nella sede anatomica caratteristica, si è autorizzati a fare una duodeno-cefalo-pancreasectomia. Nel linfonodo c'è quindi sempre una metastasi, non esiste il gastrinoma primitivo del linfonodo.

Ora possiamo perciò capire che nel caso noi riscontrassimo una sindrome di Zollinger-Ellison con linfonodo positivo nel triangolo del gastrinoma, lo dovremo considerare metastatico fino a prova contraria. La sede primitiva più frequente della neoplasia è il duodeno e questa si presenterà come piccoli noduli.

Domanda: ma queste lesioni non sarebbero visualizzabili con alcuna tecnica, come una scintigrafia o altro? Spesso sono lesioni troppo piccole, attorno a 1-2mm quindi non visibili.

Domanda: nel tipo misto generalmente si trova il NET o il NEC? Generalmente si trova il NEC.

Domanda: generalmente questi pazienti dopo l'intervento vanno meglio? Sì, è come se tu dovessi togliere l'origine del tumore primitivo per evitare che dia continuamente metastasi.

Domanda: per quanto riguarda la classificazione abbiamo parlato di NET G1, NET G2 e NEC G3? Il NEC G3 si chiama NEC. Un concetto importante è che g1 g2 e g3 sono malattie diverse. Solitamente il G1 può passare a G2, mentre il G3 nasce G3, non c'è una transizione.

---

## **Lezione di Anatomia patologica II del 26/5/2014 (1)**

---

*Sbobinatore:* Tadiello Enrico. *Revisore:* Gavras Alessandro.

*Argomento:* NEOPLASIE ENDOCRINE GASTROINTESTINALI.

*Professore:* .

Lezione di anatomia patologica 2 del 26/05/2014

Sbobinatore: Tadiello Enrico

Revisore: Alessandro Gavras

## **NEOPLASIE ENDOCRINE GASTROINTESTINALI**

(NE: neoplasia endocrina).

Il Prof. continua il discorso della lezione precedente sui tumori endocrini dell' apparato digerente.

Partiamo spiegando qual' è il comportamento da seguire per definire la natura e trattare un paziente con una sospetta neoplasia endocrina pancreatico. Ci limitiamo a dire le cose principali.

Cosa bisogna fare per trattare un paziente con una neoplasia endocrina?

Prima di tutto bisogna fare la diagnosi.

La diagnosi è di pertinenza patologica. Ma vi sono diversi parametri clinici e di laboratorio che possono essere alterati e che fanno sospettare una neoplasia endocrina. Per la diagnosi invece il ruolo centrale ce l' ha il patologo.

La diagnosi di neoplasia endocrina si basa su caratteristiche morfologiche e istologiche, che si possono desumere o dall' esame citologico o dall' esame istologico sul pezzo operatorio.

La diagnostica citologica è la pratica più usata, in quanto è poco invasiva, e permette di fare diagnosi in base alle caratteristiche morfologiche delle cellule prelevate. Le neoplasie endocrine hanno infatti un aspetto morfologico caratteristico. Abbiamo visto la lezione scorsa che ci sono neoplasie a basso grado (cellule piccole, rotonde, ben differenziate; ma che si organizzano in maniera organoide: trabecole, acini). Quando un patologo vede questa organizzazione, pensa subito ad una neoplasia endocrina. Per dimostrare che effettivamente è una neoplasia endocrina abbiamo oggi a disposizione delle metodiche immunoistochimiche: una è la sinaptofisina, che evidenzia le vescicole sinaptiche, l' altra è la cromogranina A, una proteina che si trova nei granuli delle cellule endocrine. La sinaptofisina è sempre presente nelle neoplasie endocrine, indipendentemente dal maggiore o minore grado di differenziazione. La Cromogranina invece è sempre presente nelle

neoplasie endocrine ben differenziate, ma può essere assente nelle neoplasie scarsamente differenziate, in quanto la cellula non arriva a produrla.

Queste due sostanze sono i marcatori che più utilizziamo; abbiamo poi un' ampia gamma di anticorpi per andare a evidenziare dentro la cellula la presenza e il tipo di ormoni (gastrina, insulina ecc ecc).

Unendo le informazioni morfologiche con la positività o meno ai marcatori e agli anticorpi, siamo in grado di fare diagnosi di neoplasia endocrina.

Una domanda che spesso ci si pone è se esista una correlazione tra le caratteristiche morfologiche e il tipo di ormone prodotto dalla cellula.

Questa correlazione generalmente NON esiste. Le caratteristiche osservate al microscopio non ci fanno capire il tipo di secrezione endocrina. Per avere informazioni sulla produzione ormonale dobbiamo considerare:

- Quadro clinico del paziente: in molte neoplasie endocrine il quadro clinico è eclatante e ci indirizza bene su qual' è la sostanza in eccesso. Ad esempio insulinoma e crisi ipoglicemica.
- Esami di laboratorio: gli esami del sangue ci informano su quale ormone è presente in eccesso e quanto ne è presente.
- Per la conferma definitiva, si testa la neoplasia con gli anticorpi.

La cellula endocrina è una cellula specializzata nel mandare messaggi alle altre cellule. Ma non è sempre detto che una neoplasia endocrina produca messaggeri.

Le neoplasie endocrine infatti si dividono in FUNZIONALI e NON FUNZIONALI.

Con NE funzionale si intende esclusivamente una neoplasia che con la sua produzione ormonale è in grado di provocarmi la comparsa di una sindrome clinica, con i suoi segni e sintomi. Questo indipendentemente dalla positività o meno agli anticorpi anti ormone che il patologo usa per evidenziare il tipo ormonale della neoplasia. Quindi evidenziare all' immunoistochimica che una NE produce ad esempio somatostatina, o serotonina ecc ecc NON ci fa definire quella neoplasia una NE funzionale. Lo definirò solamente come una NE positiva agli anticorpi anti somatostatina o quant' altro.

Cos' è che fa la differenza?



- Una NE può produrmi uno o più ormoni, ma me li produce non funzionanti.
- Una NE può produrmi un pro-ormone, che non è funzionante.
- Una NE può produrmi un ormone ma la sequenza dell' ormone è alterata o la sua conformazione è sbagliata, e quindi perde la sua azione biologica.

Nel 30-40% dei casi le NE possono presentare la produzione di multipli ormoni. Tuttavia, nella maggior parte dei casi queste NE con produzione di più ormoni non mi causano una sindrome clinica. La maggior parte delle sindromi cliniche sono provocate da NE che producono un solo ormone.

La differenza tra NE funzionante e non funzionante è molto importante.

È altrettanto importante il fatto che i tumori endocrini funzionanti si comportano meglio dei tumori endocrini non funzionanti. La NE funzionante è un tumore differenziato in maniera spiccata, tanto da formare un ormone attivo. Il secondo motivo è da ricercarsi nel fatto che una NE funzionante dà segno di sé, e quindi arriva all' attenzione del medico quando è ancora in una fase precoce o iniziale.

Mentre una NE non funzionante non viene scoperta per la sindrome che essa provoca, ma per la massa del tumore stesso che comprime i tessuti vicini.

Quindi un insulinoma funzionante lo scopriamo di solito quando è attorno ad un cm; una NE non funzionante la scopriamo quando è grande 5-10 cm. Tra un cm e 5-10 cm ci possono essere 5-10 anni di vita di quel tumore, che quindi può nel frattempo aver acquisito anomalie genetiche che lo portano ad essere più aggressivo.

Un insulinoma, se non riconosciuto, ti porta a morte causa sindrome ben prima di raggiungere quelle dimensioni.

Domanda: le NE multiseccerenti originano da un unico clone o derivano da più cellule?

Risposta: da un unico clone, che poi per l' instabilità genomica propria di ogni tumore va ad esprimere geni che normalmente non sono espressi nella cellula di origine. Dipende anche se la trasformazione neoplastica avviene in una cellula ben committed o in una cellula più indifferenziata. In una cellula più indifferenziata sarà più facile che vengano alterati i normali pattern di espressione genica.

Il patologo quindi stabilisce il tipo di ormone prodotto dalla NE, ma è il clinico che dice se la NE è funzionante o no. Il ruolo del patologo è molto importante e aiuta nella diagnosi anche nei casi in cui il quadro clinico sia sfumato. In questi casi il ruolo del patologo è determinante per la diagnosi.

Se parliamo di neoplasie endocrine del pancreas dobbiamo parlare del pancreas endocrino.

La parte endocrina del pancreas è costituita dalle isole pancreatiche, sparse nel parenchima acinare esocrino. Gli acini esocrini si trovano alle estremità del sistema tubulare pancreatico. Se esiste una cellula staminale pancreatica, questa probabilmente è presente o nel duttolo tubulare o tra le cellule centroacinari. Questa sarebbe la cellula più indifferenziata del pancreas, capace di diventare tutti i tipi di cellule pancreatiche.

Sparsi tra il parenchima ci sono degli aggregati di cellule diverse con architettura diversa, le isole pancreatiche. Complessivamente indicate con il nome di "insula". Esse sono molto vascolarizzate tramite un complesso sistema di capillari sinusoidali; in questo modo gli ormoni vengono efficacemente rilasciati nel circolo sistemico.

L' insula è ben diversa dalla parte esocrina, e quando vediamo NE ben differenziate del pancreas appare evidente che hanno un aspetto e un' architettura simil insulare. Un po' se ne discosta ma complessivamente è molto simile: piccole cellule, rotonde, eosinofile, chiare.

L' insula ha una sua precisa architettura, e la disposizione delle cellule endocrine non è casuale: all' esterno le cellule che producono glucagone(alfa), più all' interno la grande massa delle cellule beta produttrici di insulina, e frammiste a queste due le cellule che producono somatostatina. Le cellule della somatostatina con le loro diramazioni controllano sia le cellule beta sia le cellule alfa, nell' ambito dell' omeostasi glucidica.

Il sangue appena entra nell' isola entra a contatto con le cellule alfa, e successivamente troverà le cellule dell' insulina.

Quindi vediamo che l' organizzazione dell' insula è particolare e ben precisa. In una neoplasia, questa organizzazione è alterata.

Occorre inoltre ricordare che questa è l' insula classica, cioè l' insula principalmente presente nel pancreas. Ma il pancreas origina da due abbozzi distinti (ventrale e dorsale), che nell' organogenesi sono posti ai lati del tubo digerente in formazione. Uno di questi è attaccato al coledoco, l' altro invece aggetta direttamente nell' intestino. Quindi il rapporto tra dotto pancreatico e coledoco inizia già nell' embriogenesi. Gli abbozzi pancreatici poi crescono e si ramificano, e si forma il parenchima e il sistema duttale. L' abbozzo dorsale forma la parte principale del pancreas, con il sistema escretore che si riunisce nel dotto pancreatico principale del Wirsung, che sbocca poi nella papilla maggiore di Oddi, dopo essersi riunito con il coledoco. Nell' abbozzo ventrale si forma il dotto pancreatico accessorio di Santorini, che sbocca nel duodeno mediante la papilla minore. L' abbozzo dorsale inoltre ruota e si va a saldare all' abbozzo ventrale per formare il pancreas.

Perchè tutto questo discorso? Perchè anche le insule nel pancreas sono DIVERSE.

Le isole che originano dal pancreas ventrale sono diverse dalle altre. Le isole del pancreas dorsale sono rotonde, e sono le più diffuse. Sono presenti nella coda, nel corpo e anche nella testa del pancreas. Hanno la classica architettura, cioè con poche cellule alfa all' esterno, e tante cellule beta all' interno. Esterno e interno non si riferisce a dentro o fuori all' isola, ma più esternamente o più internamente ai vasi che irrorano l' isola, quindi rispetto alla vascolarizzazione. Il sangue va a toccare per primo le cellule alfa. Poi le cellule della somatostatina, e infine le cellule beta. Le cellule della somatostatina hanno molti prolungamenti, in modo da abbracciare molte cellule vicine. Questa è l' architettura di un' isola classica del pancreas dorsale.

Quindi per capire se un nodulo che si trova è un' iperplasia o una neoplasia, bisogna andare a vedere la distribuzione delle varie cellule. Nell' iperplasia l' architettura è mantenuta, nella neoplasia è sovvertita. Ad esempio possiamo trovare moltissime cellule alfa e poche cellule beta, e questo ci indirizza verso una neoplasia. Questo è molto importante soprattutto nei pazienti con MEN's, che sviluppano multiple proliferazioni endocrine piccole, e occorre sapere se la lesione è neoplastica o no.

L' istologia del pancreas ventrale, invece, non presenta le isole di forma rotonda e ben delimitabili e visualizzabili. Le isole del pancreas ventrale sono più irregolari, e molto più disperse nel parenchima esocrino rispetto al pancreas; sono inoltre a trabecole, e producono soprattutto Polipeptide Pancreatico. Si trovano soprattutto nella testa del pancreas.

Nella pratica clinica abbiamo degli strumenti di diagnosi sempre più potenti.

La PET è una metodica che sfrutta il metabolismo glucidico.

Tutte le cellule endocrine dell' isola hanno recettori per la Somatostatina. Infatti la somatostatina va a regolare l' attività endocrina di queste cellule.

Noi possiamo andare a ricercare questi recettori con delle tecniche PET molto sofisticate. Il pancreas dorsale ha isole regolari, quindi ha una disposizione dei recettori della somatostatina regolare. Il pancreas ventrale invece, nella sua parte postero-inferiore, ha isole disordinate, con un numero di recettori della somatostatina che possono essere molto concentrati in una zona e meno in altre. Con queste metodiche molto sensibili, una volta si trovava questa disposizione di recettori e si pensava subito ad una neoplasia, e si andava a tagliare la testa del pancreas. Oggi invece sappiamo che quella era una valutazione errata, ma purtroppo è sbagliando che si impara. Noi troviamo quindi una positività alla somatostatina nella testa del pancreas alla PET, e pensiamo di avere trovato il tumore. E allora resechiamo la testa salvo poi scoprire di aver trovato tessuto sano. Questo succedeva una volta, ora con le nuove conoscenze non succede più. Perché si è capito che le isole non sono tutte uguali.

(discorso confuso).

I recettori della somatostatina sono di cinque categorie. Il più espresso è il tipo 2. Nel pancreas la somatostatina (non solo nel pancreas) tramite i suoi recettori ha il potere di inibire la secrezione.

Questa è la base di una delle terapie dei tumori endocrini. Ma prima si va a ricercare se il tumore ha o non ha i recettori per la somatostatina. Si ricercano con la PET-scan di qualcosa (incomprensibile), che è una metodica messa a punto recentemente.

Le NE ben differenziate nella maggior parte dei casi hanno i recettori.

Se troviamo che la NE ha i recettori per la somatostatina, essa può così essere trattata con gli analoghi della somatostatina.

Chi di voi ricorda la famigerata terapia di Bella?

Riassumo anche con quel che ho trovato su wikipedia: il metodo di Bella è una cura per i tumori proposta da questo medico, Bella appunto, che affermava di poter curare i tumori solidi, le leucemie e le metastasi con l'uso della somatostatina. Questa cura è ovviamente una fesseria, ma ha suscitato grande scalpore mediatico sul finire degli anni 90.

La somatostatina è efficace solo nel trattamento delle NE ben differenziate o che comunque hanno recettori per questo ormone.

Colui che ha scoperto la somatostatina ha ricevuto il Nobel.

I tumori endocrini, come tutte le neoplasie, possono insorgere in maniera sporadica, oppure essere associati a forme familiari.

Le condizioni cliniche familiari associate ad un' aumentata incidenza di NE sono la MEN1, la neurofibromatosi di tipo 1, la Von Hippel Lindau e la Sclerosi tuberosa. Queste sono delle condizioni che dobbiamo andare a studiarci sul libro in cui più frequentemente insorgono NE pancreatiche e non, oltre a varie altre neoplasie.

Per capire che le neoplasie in questi pazienti derivano dalla presenza di una malattia genetica, occorre fare un' analisi genetica e andare a ricercare le mutazioni nel DNA. Il tumore in quanto tale infatti non presenta caratteristiche specifiche di queste malattie. Occorrono test molecolari.

(Slide) Questa è una carrellata delle caratteristiche principali delle NE del pancreas. Per fare diagnosi di queste neoplasie bisogna unire le informazioni cliniche con le informazioni istologiche e anatomopatologiche.

La maggior parte delle NE del pancreas (circa un 70%) sono NON FUNZIONANTI. Solo il 30% circa sono funzionanti.

Dalla clinica, cos' è che può far richiamare l' attenzione su un tumore endocrino del pancreas?

- Per esempio per un eccesso di gastrina il paziente avrà un'ulcera, e così via.
- Una funzionalità anomala di questi ormoni; esempio un eccesso di insulina che mi provoca crisi ipoglicemiche.

A questo punto un medico normale inizia a fare tutta una serie di esami: ecografia, Tac, risonanza ecc ecc

Quindi siamo noi che andiamo a cercare il tumore. Ma alcune volte è il tumore che viene a cercare noi medici. In che modo? Perché quando il tumore cresce fa massa e allora il paziente arriva da noi con dolore, senso di peso, difficoltà digestiva ecc che sono tutti sintomi aspecifici, non fanno pensare subito ad una causa endocrina.

Oppure oggi la scoperta di una NE può essere un reperto occasionale. E questo sta avvenendo sempre di più. Oggi in ospedale un'ecografia non si nega a nessuno, la si fa e si scopre una massa che non dà nessun sintomo. Questi reperti sono chiamati INCIDENTALOMI.

L'incidentaloma è stato descritto per la prima volta nel surrene, in un paziente che è arrivato con una massa surrenalica.

Oggi, con l'alta definizione delle immagini che otteniamo con la diagnostica, troviamo molti incidentalomi.

Quando parliamo di una possibile NE in un paziente, comincia ad essere clinicamente variabile (??).

Abbiamo un paziente con una sindrome e dobbiamo andare a cercare la NE responsabile di questa secrezione. E' chiaro che se abbiamo una sindrome da ipergastrinemia lo andremo a cercare nel triangolo del gastrinoma, se abbiamo ipoglicemie da insulinoma lo andremo a cercare nel pancreas.

Puoi quindi trovare delle masse grandi, oppure masse piccole ma sintomatiche, oppure masse piccole occasionali e le classifichi quindi come incidentalomi.

Partimo quindi da un esempio di una massa grande. Il prof. mostra l'immagine di una TAC. Vediamo che questo paziente ha una grossa massa. Come la definiamo? Dimensioni voluminose. Poi in base a come cresce le modalità di crescita di una neoplasia sono due: crescita espansiva e crescita infiltrativa (o diffrattiva, non si capisce). Il carcinoma duttale del pancreas ha una crescita sempre di tipo diffrattivo. Quindi perché un carcinoma duttale del pancreas dà segno di sé solamente quando è ormai troppo tardi? Se si trova nella testa mi dà ittero ma solamente secondariamente ad infiltrazione ed ostruzione del coledoco. Un carcinoma duttale del pancreas inizia ad essere pericoloso per le metastasi già quando è attorno, come dimensioni,

La risoluzione di una TAC normale è di circa un cm, quindi si vedono bene solamente le strutture maggiori di un cm. Il carcinoma duttale del pancreas porta a morte il paziente prima di arrivare a 3-4 cm, perché prima di raggiungere questa grandezza ha già dato infiltrazione locale, metastasi linfonodali e a distanza.

Quindi quando si trova una lesione di questo tipo (slide) grande, nella testa del pancreas, la prima cosa che si guarda è se il paziente è itterico.

Una massa di 7-8 cm nella testa del pancreas secondo voi fa diventare itterico il paziente? Certo che sì, essa va ad ostruire il coledoco. Ma questa massa invece non fa diventare il paziente itterico, perchè non infiltra. Questa massa nella sua crescita espansiva spinge il coledoco, il coledoco si sposta ed è tutto ok. Questa massa non va ad infiltrare e a ostruire il coledoco.

Quindi quando si vede una lesione grande, sopra i 5 cm, nella testa del pancreas, e il paziente non è itterico, sono già sicuro che quello non sia un adenocarcinoma pancreatico. Perchè l' adenocarcinoma sarebbe piccolo, infiltrante, e il paziente sarebbe itterico.

Quindi vediamo che in questa TAC non è rappresentata una neoplasia adenocarcinomata, ma di un' altro tipo, che è quello che noi stiamo trattando: neoplasie non epiteliali, non adenocarcinomatose.

In questa immagine si entra in diagnosi differenziale con quattro situazioni: una NE, che in alcuni casi può appunto essere grande, a margini irregolari. Le altre situazioni sono tipi di tumori epiteliali non adenocarcinomatosi: uno è il tumore solido pseudopapillare, l' altro è il carcinoma acinare (cellule aciniche), oppure c' è anche il pancreatoblastoma (età pediatrica, ma può essere anche dell' età adulta).

Quindi le NE pancreatiche, quando si presentano come masse grandi (perchè non sono funzionanti, o perchè non le abbiamo trovate prima) entrano in diagnosi differenziale con questi altri tre tipi di tumori pancreatici. Che sono tumori meno frequenti rispetto alle NE pancreatiche, ma non rarissimi. Quindi ogni volta che si trovano queste masse così voluminose, sia che esse si trovino nella testa, sia che si trovino nel corpo o nella coda, va fatta diagnosi differenziale tra questi 4 tipi di tumore.

## **TUMORE SOLIDO PSEUDOPAPILLARE**

Già il nome dice molto: è un tumore solido, cioè compatto, che però può formare delle pseudopapille. Ma questo tumore solido pseudopapillare lo potete trovare anche nella categoria dei tumori cistici del pancreas. I tumori cistici sono quei tumori che si presentano come una cisti. Ma questo tumore quando si presenta come tumore cistico, è perchè è diventato cistico per effetto di fenomeni necrotici ed emorragici. Il tumore nasce come solido e poi via via va incontro a degenerazione.

Questo tumore solido pseudopapillare presenta delle caratteristiche particolari:

- Prevalenza nettamente più alta nel sesso femminile. 8:1,
- Si presenta con un picco di incidenza nella seconda decade di vita; quindi colpisce giovani donne.
- Ubiquitario nel pancreas: testa, corpo, coda.
- Può presentare un aspetto solo solido, cistico, emorragico.

-Questa caratteristica cavitazione emorragica-necrotica del tumore, dipende da un tipo di mutazione particolare della beta catenina. La beta catenina è una delle proteine del sistema di adesione cellulare. Quando la beta catenina è mutata, si muove nel citoplasma e migra nel nucleo. Migrando nel nucleo la capacità di legame è persa e quindi le cellule si disaggregano. E quindi vanno incontro a necrosi ed emorragia.

Questo tumore inoltre non ha nessuna delle altre mutazioni che possiamo trovare nelle neoplasie pancreatiche: non ha le mutazioni dell' adenocarcinoma (p53, p16, ras ecc ecc), ecc ecc

Questo tumore ha un' unica mutazione, il che per una neoplasia epiteliale è molto strano. Però vedete che è una neoplasia epiteliale che insorge in età precoce. Fino a 20 anni fa era inserita all' interno dei pancreatoblastomi. Quindi fino a 20-30 anni fa nei libri si vedeva che i pancreatoblastomi avevano un andamento doppio: c' erano quelli che andavano bene e quelli che andavano male. Se dai pancreatoblastomi leviamo questa categoria, vanno tutti male.

Adesso abbiamo capito che è diversa.

Quindi ricapitolando questo è un tumore solido, che forma pseudopapille (sono estroflessioni tumorali che si dirigono verso i vasi, verso il nutrimento), che forma cisti, che presenta fenomeni necrotici ed emorragici.

Le pseudopapille sono molto specifiche, e possono essere utilizzate per la diagnosi.

Le anomalie di questo tumore sono moltissime: è un tumore epiteliale, che però è negativo alle citocheratine. Le citocheratine sono filamenti presenti in tutte le cellule epiteliali. E poi è un tumore positivo alla vimentina, che è un filamento del connettivo, oppure è un filamento che compare nelle neoplasie epiteliali scarsamente differenziate e molto aggressive (i cosiddetti carcinosarcomi: carcinomi molto indifferenziati che ha al suo interno molti marker connettivali).

Ma questo è però un tumore ben differenziato e citocheratina negativo.

La ragione di tutte queste anomalie risiede nella beta catenina. Normalmente il nucleo delle cellule normali è negativo alla beta catenina. L' azione della beta catenina nel nucleo mi porta le cellule epiteliali verso il mesenchima: è la cosiddetta transizione epitelio-mesenchimale.

Tutte le neoplasie epiteliali, quando diventano aggressive, probabilmente passano attraverso questa transizione. Le neoplasie epiteliali quando infiltrano il connettivo assumono un pedigree di tipo connettivale, mesenchimale, e in questo modo diventano anche più aggressive.

Quando poi le cellule raggiungono il sangue, per attecchire da un' altra parte e dare una metastasi, fanno il processo contrario: transizione mesenchima-epiteliale.

Nel tumore solido pseudopapillare vi è un meccanismo molecolare incredibile in cui si vede la transizione epitelio mesenchimale in cellule benigne. Non per effetto della loro aggressività, ma per effetto della loro mutazione nella beta catenina. Quindi è una neoplasia veramente particolare.

È una neoplasia a basso grado di malignità, però ha caratteristiche delle neoplasie molto indifferenziate. E il marcatore è questa mutazione nella beta catenina, che noi andiamo a trovare in tutte le cellule di questa neoplasia. Questa è una neoplasia che può dare metastasi nel 10% dei pazienti. Nel 90% dei casi la neoplasia va bene, quindi ad una donna di 18 anni con tumore solido pseudopapillare del pancreas sai che al 90% guarirà, ma esiste un 10% di probabilità di non guarigione. E dobbiamo quindi seguire strettamente il paziente con un follow up di ecografie essenzialmente epatiche, perchè la sede di metastasi è soprattutto epatica. Qualora venga scoperta la metastasi, l' unica terapia possibile è la resezione chirurgica, in quanto queste sono neoplasie che proliferano pochissimo, quindi un chemioterapico non farebbe niente.

Quindi diciamo che un 10% sono metastatiche ma controllabili con la resezione chirurgica per molto tempo. Quindi i pazienti che muoiono per questa neoplasia sono rarissimi.

Vedete l' immunistochemica di questa neoplasia: cromogranina e sinaptofuscina, i due marcatori endocrini, sono negativi. La cheratina è negativa. Vimentina positiva e beta catenina positiva. La tripsina è negativa e vedremo che la tripsina è tipicamente positiva nelle neoplasie centro acinari.

Quindi vediamo che c' è un aspetto immunofenotipico particolare, ma purtroppo non riusciamo ancora a identificare quel 10 % che darà metastasi, per cui dobbiamo seguirle tutte. Non si possono perdere di vista queste pazienti.

## **PANCREATOBLASTOMA**

Il pancreatoblastoma non ha differenze di incidenza maschi-femmine, può essere presente addirittura nei neonati ma l' età media di insorgenza è tra i due e i quattro anni.

Di solito è un tumore solido e ben circoscritto. (mostra immagine di TAC)

Ha questi corpuscoli squamoidi particolari.

Il pancreatoblastoma è quella neoplasia che origina dalla cellula più immatura, per cui la neoplasia può poi prendere la strada della differenziazione acinare, può avere addirittura la beta catenina dentro ai corpuscoli, può diventare una NE, può diventare un' adenocarcinoma.

La differenziazione prevalente è l' acinare, la seconda è l' endocrina.

E tipi diversi di neoplasie spesso albergano all' interno dello stesso pancreatoblastoma.

La prognosi purtroppo è pessima, di questo tumore si muore sempre.

I marcatori di questa neoplasia possono essere variabili come variabili sono le caratteristiche della neoplasia stessa.

La citocheratina è però positiva. Pur essendo un tumore poco differenziato, è vimentina negativo.



Quindi è un vero carcinoma epiteliale, con multiple direzioni, perchè nasce dalla cellula primordiale del pancreas.

Sono rari, ma se si trova in un soggetto di età inferiore a 10 anni una lesione a palla nel pancreas, la prima cosa a cui pensare è questa neoplasia.

## **CARCINOMA ACINICO O CARCINOMA A CELLULE ACINARI**

E' a prevalenza maschile, massima incidenza dalla seconda-terza decade di vita in avanti. Si può associare a poliartralgia e poliartriti e necrosi del tessuto adiposo, in quanto questa è una neoplasia che può produrre una elevata quantità di enzimi pancreatici, che possono provocare necrosi del tessuto adiposo in giro per l'organismo.

Il 50 % di questi pazienti presenta metastasi alla diagnosi.

Digressione: l' adenocarcinoma del pancreas rappresenta il 90% dei tumori pancreatici. Dopo le neoplasie cistiche pancreatiche, in ordine di diffusione troviamo le NE pancreatiche e poi questo tumore acinare del pancreas.

Come mortalità e aggressività, la neoplasia acinare si piazza ad un livello intermedio tra gli adenocarcinomi (molto aggressivi, morte in poco tempo) e le NE pancreatiche (il paziente può andare avanti anche 10 anni se la lesione non è particolarmente aggressiva).

Il 20 % dei carcinomi acinari hanno mutazioni nella beta catenina, e anche in questo caso le mutazioni genetiche sono completamente diverse da quelle dell' adenocarcinoma. Ha quindi una via di sviluppo particolare, tutta sua.

E qui vediamo (slide) un' immagine di un carcinoma acinare: vediamo che questa neoplasia non è molto diversa da una NE. Per differenziarle la dobbiamo andare a studiare con l' immunistochemica. Il marker specifico di queste cellule è la negatività alla sinaptofuscina ma positività alla tripsina. Dentro queste cellule neoplastiche vi sono ancora granuli contenenti tripsina.

La tripsina è quindi un ottimo marcatore per andare ad identificare cellule acinari. Quindi queste sono delle neoplasie epiteliali (cheratina positiva) a differenziazione acinare.

Tenete presente che sono tumori non molto frequenti (l' 1% di tutte le neoplasie pancreatiche), anche se il pancreas è fatto per il 90 % da cellule acinari.

Una vera terapia contro questo tumore non c'è. Viene trattato con la stessa chemioterapia dell'adenocarcinoma del pancreas. Da qui si capisce quanti progressi dobbiamo ancora fare in campo oncologico: contro questo tumore usiamo gli stessi farmaci contro l'adenocarcinoma pur essendo le cellule adenocarcinomatose completamente differenti da quelle acinari. E infatti la prognosi è pessima.

Quindi vediamo che con l'uso di pochi marcatori riusciamo a distinguere questi 4 tipi di neoplasie tra di loro. Sono tutte neoplasie epiteliali, solide, si possono presentare molto grandi, e che devono essere differenziate tra di loro su base morfologica ed immunohistochimica.

Tra acinico, pseudopapillare e pancreoblastoma e NE pancreatico il più frequente è sicuramente la NE.

E quando penso ad un tumore endocrino? Quando il paziente non è un bambino, quando non è una giovane donna, quando probabilmente non presenta metastasi all'esordio. E poi si deve andare a cercarlo con le tecniche diagnostiche, con la citologia o con la biopsia. La differenza tra biopsia e agoaspirato è che nella biopsia si infila dentro un ago grande come un tronco che taglia i tessuti e che porta via un frustolo di tessuto, nella citologia si infila un ago più sottile e le cellule si spalmano poi su un vetrino. Ovviamente da una parte avremo cellule disperse, da una parte l'istologia.

Metodica diagnostica importante è l'ecografia addominale, che è ormai stata sostituita in questo campo di applicazione dall'EGDS con sonda ecografica. Tramite l'EGDS si può inoltre effettuare un agoaspirato. È una tecnica molto sofisticata ma anche molto costosa. È una tecnica che va anche di moda ultimamente. Il motivo sta nel fatto che facendo biopsia transcutanea si può provocare una metastasi cutanea, a causa di cellule neoplastiche che mediante il tragitto dell'ago arrivano sulla cute. L'agoaspirato transcutaneo costa la metà. Però con rischio di metastasi cutanea. Ora ditemi voi se ad un paziente con cancro al pancreas frega qualcosa di avere un bottoncino sulla cute. Ciò nonostante la strada dell'agoaspirato con EGDS ha preso sempre più piede.

Ovviamente con la biopsia abbiamo molto più tessuto disponibile, per cui lo tagliamo e otteniamo molte sezioni di tessuto, su cui possiamo andare a fare tutta una serie di metodiche immunohistochimiche, calcolo indice di proliferazione, se ha i recettori per la somatostatina ecc e quindi andare a programmare la più corretta terapia (esempio: se una neoplasia proliferativa poco è inutile andare a dare la chemioterapia).

Quindi prima di tutto diagnosi morfologica, poi si testa con gli anticorpi, si calcola l'indice di proliferazione, e poi si parte con la terapia adeguata.

Questo per dire che le neoplasie le classifichiamo con il solito sistema del WHO del 2010 in: tumori endocrini ben differenziati e carcinomi scarsamente differenziati. Per operare questa suddivisione andiamo a vedere il numero di mitosi e l'indice di proliferazione ki67. E le dividiamo quindi in G1, G2, G3.

E quando noi abbiamo il grado, dobbiamo poi stabilire il TNM (la stadiazione). Ovviamente tanto più una neoplasia è invasiva e tanto più la prognosi è peggiore.

Però è ancora il G che fa la differenza.

Quindi per stabilire una terapia dei tumori endocrini del pancreas bisogna conoscere: il grado e lo stadio TNM. (ripassare il sistema TNM). Conoscendo questi due parametri siamo in grado di instaurare una prognosi e una terapia.

Si muore anche di neoplasie del pancreas G1... certo si muore dopo tanto tempo ed è meno probabile rispetto ad un G3.

Oggi per scegliere la terapia delle NE gastroenteropancreatiche l' elemento sicuramente più importante è il G. La terapia può essere solo chirurgica, medica e chirurgica assieme, solo medica e aggressiva nel caso del G3.

Quindi abbiamo visto le caratteristiche e la diagnosi in questo tipo di neoplasie; avete potuto notare che l' apporto del patologo è molto importante.

Il prof. presenta poi un caso di un polipo duodenale usando le slide; il caso è particolare, le cellule sono piccole, il nucleo è ipercromico, vi sono cellule fusate... E' una neoplasia particolare che ha una differenziazione trifasica: è un tumore raro del duodeno che è composto da cellule epiteliali, cellule gangliari e cellule nervose. Abbiamo visto che tra sistema endocrino e sistema nervoso vi è una certa affinità: capita che in alcune neoplasie sia tutto mescolato. Quindi questo è un tumore che ha messo assieme in una struttura a polipo una proliferazione neoplastica di cellule nervose di Schwann, di cellule endocrine e di cellule gangliari.

Tenete presente che abbiamo dei sarcomi che ad un certo punto sviluppano al loro interno delle ghiandole: la plasticità delle cellule e delle neoplasie è davvero enorme!

E poi la lezione finisce!